Zelboraf

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zelboraf 240 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 240 mg de vemurafenib (sous forme de coprécipité de vemurafenib et d'acétyl succinate d'hypromellose).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé blanc rosâtre à blanc orangé, ovale, biconvexe, d'environ 19 mm avec inscription 'VEM' sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

Le vemurafenib est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par le vemurafenib doit être initié et supervisé par un médecin qualifié expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Avant le début du traitement par le vemurafenib, la présence de la mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Posologie
La dose recommandée de vemurafenib est de 960 mg (soit 4 comprimés à 240 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 1920 mg). Le vemurafenib peut être pris avec ou sans nourriture, toutefois la prise à jeun des deux doses quotidiennes de manière constante doit être évitée (voir la section 5.2).

Durée du traitement
Le traitement par le vemurafenib doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable (voir tableaux 1 et 2 ci-dessous).

Omission d'une dose
Si une dose est omise, elle peut être prise jusqu'à 4 heures avant la dose suivante afin de maintenir la fréquence d'administration à deux prises par jour. Les deux doses ne doivent pas être prises simultanément.

Vomissement
En cas de vomissement suite à l'administration du vemurafenib, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire et le traitement doit être poursuivi de manière habituelle.

Adaptations posologiques
La prise en charge des effets indésirables ou d'un allongement de l'intervalle QTc peut nécessiter une réduction de dose, une interruption temporaire et/ou un arrêt du traitement (voir tableaux 1et 2). Il est déconseillé d'effectuer des adaptations posologiques conduisant à la prise de moins de 480 mg deux fois par jour.

En cas de survenue d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC), il est recommandé de poursuivre le traitement sans modification de la dose du vemurafenib (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Tableau 1 : Schéma d'adaptation posologique selon le grade des effets indésirables

Grade (CTC-AE)[a]	**Modification de posologie recommandée**
Grade 1 ou grade 2 (tolérable)	Maintien de la dose de vemurafenib à 960 mg deux fois par jour.
Grade 2 (intolérable) ou grade 3	
1ère apparition d'un effet indésirable de grade 2 ou 3	Interruption du traitement jusqu'au retour à un grade 0 ou 1. Reprise du traitement à 720 mg deux fois par jour (ou à 480 mg deux fois par jour si la dose a déjà été réduite).
2ème apparition d'un effet indésirable de grade 2 ou 3 ou persistance après interruption du traitement	Interruption du traitement jusqu'au retour à un grade 0 ou 1. Reprise du traitement à 480 mg deux fois par jour (ou arrêt définitif si la dose a déjà été réduite à 480 mg deux fois par jour).
3ème apparition d'un effet indésirable de grade 2 ou 3 ou persistance après une seconde réduction de dose	Arrêt définitif.
Grade 4	
1ère apparition d'un effet indésirable de grade 4	Arrêt définitif ou interruption du traitement par le vemurafenib jusqu'au retour à un grade 0 ou 1. Reprise du traitement à 480 mg deux fois par jour (ou arrêt définitif si la dose a déjà été réduite à 480 mg deux fois par jour).
2nde apparition d'un effet indésirable de grade 4 ou persistance d'un effet indésirable de grade 4 après une première réduction de dose	Arrêt définitif.

[a] Intensité des événements indésirables cliniques cotée selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events ; CTC-AE) v4.0.

Un allongement de l'intervalle QT exposition-dépendante a été observé lors d'une étude de phase II, non contrôlée, menée en ouvert chez des patients atteints d'un mélanome métastatique ayant été préalablement traités. La prise en charge d'un allongement de l'intervalle QT peut nécessiter des mesures de surveillance spécifiques (voir rubrique 4.4).

Tableau 2: Schéma d'adaptation posologique en fonction de l'allongement de l'intervalle QT

Valeur du QTc	Modification de posologie recommandée
QTc>500 ms avant traitement	Traitement déconseillé.
Le QTc est à la fois > 500 ms et la différence par rapport à sa valeur avant traitement est >60 ms	Arrêt définitif.
1ère apparition d'un QTc>500 ms pendant le traitement et la différence par rapport à sa valeur avant traitement est <60 ms	Interruption temporaire du traitement jusqu'à ce que le QTc repasse en dessous de 500 ms. Se reporter aux mesures de surveillance spécifiques à la rubrique 4.4. Reprise du traitement à 720 mg deux fois par jour (ou à 480 mg deux fois par jour si la dose a déjà été réduite).
2ème apparition d'un QTc>500 ms pendant le traitement et la différence par rapport à sa valeur avant traitement est <60 ms	Interruption temporaire du traitement jusqu'à ce que le QTc repasse en dessous de 500 ms. Se reporter aux mesures de surveillance spécifiques à la rubrique 4.4. Reprise du traitement à 480 mg deux fois par jour (ou arrêt définitif si la dose a déjà été réduite à 480 mg deux fois par jour).
3ème apparition d'un QTc>500 ms pendant le traitement et la différence par rapport à sa valeur avant traitement est <60 ms	Arrêt définitif.

Populations particulières

Population âgée
Aucune adaptation posologique particulière n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisants rénaux
Des données limitées sont disponibles chez les patients insuffisants rénaux. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, un risque d'augmentation de l'exposition ne peut être exclu. Les patients ayant une insuffisance rénale sévère doivent être surveillés étroitement (voir rubriques 4.4 et 5.2)

Insuffisants hépatiques
Des données limitées sont disponibles chez les patients insuffisants hépatiques. Le vemurafenib étant éliminé par le foie, les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère peuvent avoir une exposition augmentée et doivent être surveillés étroitement (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du vemurafenib n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, toutefois aucune recommandation posologique ne peut être établie.

Patients non caucasiens

La sécurité et l'efficacité du vemurafenib n'ont pas été établies chez des patients non caucasiens. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration
Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Ils ne doivent pas être croqués ou écrasés.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant le début du traitement par le vemurafenib, la présence d'une mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé. L'efficacité et la sécurité du vemurafenib chez les patients ayant des tumeurs porteuses de mutations BRAF V600 rares autres que V600E et V600K n'ont pas été

établies de façon indiscutable (voir rubrique 5.1). Le vemurafenib ne doit pas être utilisé chez des patients atteints d'un mélanome ayant un statut BRAF sauvage.

Réactions d'hypersensibilité
Des réactions graves d'hypersensibilité, dont des cas d'anaphylaxie, ont été rapportées en association au vemurafenib (voir rubriques 4.3 et 4.8). Les réactions sévères d'hypersensibilité peuvent comprendre un syndrome de Stevens-Johnson, une éruption cutanée généralisée, un érythème ou une hypotension. Le traitement par le vemurafenib doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une réaction sévère d'hypersensibilité.

Réactions cutanées sévères
Des réactions cutanées sévères ont été rapportées chez les patients recevant du vemurafenib, dont des cas rares de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique dans l'essai clinique pivot. Une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) a été rapportée avec le vemurafenib depuis sa commercialisation (voir rubrique 4.8). Le traitement par le vemurafenib doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une réaction cutanée sévère.

Potentialisation de la toxicité radio-induite
Des cas de phénomène de rappel et de radiosensibilisation ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie avant, pendant ou après un traitement par le vemurafenib. La plupart des cas étaient de nature cutanée toutefois certains cas impliquant les organes viscéraux ont été d'évolution fatale (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Le vemurafenib doit être utilisé avec prudence en cas d'administration concomitante ou séquentielle avec une radiothérapie.

Allongement de l'intervalle QT
Un allongement de l'intervalle QT exposition-dépendante a été observé lors d'une étude de phase II, non contrôlée, menée en ouvert chez des patients atteints d'un mélanome métastatique ayant été préalablement traités (voir rubrique 4.8). Un allongement de l'intervalle QT peut accroître le risque de troubles du rythme ventriculaire, dont celui de torsades de pointe. Le traitement par le vemurafenib doit être évité chez les patients présentant des anomalies de l'ionogramme n'ayant pu être corrigées (dont celles du magnésium), un syndrome du QT long ou qui prennent un médicament connu comme prolongeant l'intervalle QT.

L'électrocardiogramme (ECG) et l'ionogramme (dont le magnésium) doivent être effectués chez tous les patients avant le traitement par le vemurafenib, après un mois de traitement et après toute modification de posologie. Une surveillance supplémentaire est recommandée, en particulier chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère, mensuellement durant les 3 premiers mois du traitement puis tous les 3 mois ou plus fréquemment selon indication clinique. L'instauration d'un traitement par le vemurafenib doit être évitée chez les patients présentant un QTc>500 millisecondes (ms). Au cours du traitement, si l'intervalle QTc dépasse 500 ms, le traitement par le vemurafenib doit être temporairement interrompu. Les anomalies de l'ionogramme (dont celles du magnésium) doivent être corrigées et les facteurs de risque cardiaques d'allongement de l'intervalle QT (par exemple insuffisance cardiaque congestive, bradyarythmie) doivent être contrôlés. Le traitement peut être réinstauré quand l'intervalle QTc repasse en-dessous de 500 ms, et à une plus faible dose, comme décrit dans le tableau 2. L'arrêt définitif du traitement par le vemurafenib est recommandé si le QTc est à la fois >500 ms et que la différence par rapport à sa valeur avant traitement est >60 ms.

Réactions oculaires
Des réactions oculaires graves, dont uvéite, iritis et occlusion de la veine rétinienne, ont été rapportées. Les patients doivent être surveillés de manière régulière afin de détecter l'apparition de réactions oculaires.

Carcinome épidermoïde cutané (CEC)
Des cas de CEC (incluant ceux classés comme appartenant au sous-type kératoacanthome ou kératoacanthome mixte) ont été rapportés chez des patients traités par le vemurafenib (voir rubrique 4.8).

Une évaluation dermatologique est recommandée chez tous les patients avant l'instauration du traitement et à intervalles réguliers pendant celui-ci. Toute lésion cutanée suspecte doit être retirée, adressée pour examen anatomopathologique et traitée selon les pratiques locales. Les patients présentant un carcinome épidermoïde cutané doivent être examinés tous les mois au cours du traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement du CEC. En cas de survenue d'un CEC, il est recommandé de poursuivre le traitement par vemurafenib sans adaptation posologique. La surveillance doit être poursuivie jusqu'à 6 mois après l'arrêt du vemurafenib ou jusqu'à l'instauration d'un autre traitement antinéoplasique. Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler à leur médecin la survenue de toute modification cutanée.

Carcinome épidermoïde non cutané
Des cas de carcinome épidermoïde non cutané ont été rapportés dans les essais cliniques chez les patients ayant reçu du vemurafenib. Un examen de la tête et du cou comprenant au moins une inspection visuelle de la muqueuse buccale et une palpation des ganglions lymphatiques doit être réalisé chez chaque patient avant l'instauration du traitement puis tous les 3 mois pendant celui-ci. De plus, un examen tomodensitométrique (TDM) thoracique doit être réalisé chez chaque patient avant l'instauration du traitement puis tous les 6 mois pendant celui-ci.

Un examen anal et un examen pelvien (pour les femmes) sont recommandés avant le traitement et à la fin du traitement, ou selon indication clinique.

La surveillance visant à détecter l'apparition d'un carcinome épidermoïde non cutané doit être poursuivie jusqu'à 6 mois après l'arrêt du vemurafenib ou jusqu'à l'instauration d'un autre traitement antinéoplasique. Les anomalies observées doivent être prises en charge selon la pratique clinique.

Nouveau mélanome primitif
Des nouveaux mélanomes primitifs ont été rapportés dans les essais cliniques. Les cas ont été pris en charge par exérèse et les patients ont poursuivi leur traitement sans adaptation posologique. Une surveillance visant à détecter l'apparition de lésions cutanées doit être effectuée comme indiqué ci-dessus pour le carcinome épidermoïde cutané.

Autres affections malignes
Compte tenu de son mécanisme d'action, le vemurafenib peut entraîner une progression de cancers associés à des mutations RAS (voir rubrique 4.8). Chez les patients présentant ou ayant présenté un cancer associé à des mutations RAS, les bénéfices et les risques doivent être soigneusement évalués avant d'administrer le vemurafenib.

Pancréatite
Des cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients traités par le vemurafenib. Une douleur abdominale inexpliquée doit rapidement faire l'objet d'investigations (dont la mesure des concentrations sanguines en amylase et lipase). Après un épisode de pancréatite, les patients doivent être surveillés étroitement lors de la réinstauration du traitement par le vemurafenib.

Atteintes hépatiques
Des atteintes hépatiques, parmi lesquelles des cas sévères, ont été rapportées avec le vemurafenib (voir rubrique 4.8). Le taux des enzymes hépatiques (transaminases et phosphatases alcalines) et la bilirubinémie doivent être mesurés avant l'instauration du traitement puis vérifiés une fois

par mois pendant celui-ci, ou selon indication clinique. Les anomalies de ces paramètres doivent être prises en charge par une réduction de dose, l'interruption du traitement ou l'arrêt de celui-ci (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Atteintes rénales
Des atteintes rénales, allant d'une élévation de la créatinine sérique à une néphrite interstitielle aiguë et une nécrose tubulaire aiguë, ont été rapportées avec le vemurafenib. La créatininémie doit être mesurée avant le début du traitement et surveillée pendant le traitement en fonction de l'état clinique (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation de la dose initiale n'est requise pour les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients ayant une insuffisance hépatique légère causée par des métastases hépatiques sans hyperbilirubinémie peuvent être surveillés selon les recommandations générales. Des données très limitées sont disponibles chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère. L'exposition des patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère peut être augmentée (voir rubrique 5.2). En conséquence, une surveillance étroite doit être assurée en particulier après les premières semaines de traitement car une accumulation peut apparaître sur une période de temps prolongée (plusieurs semaines). De plus, une surveillance mensuelle de l'ECG est recommandée pendant les trois premiers mois.

Insuffisance rénale
Aucune adaptation de la dose initiale n'est requise pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Des données limitées sont disponibles chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2). Le vemurafenib doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et les patients doivent être surveillés étroitement.

Photosensibilité
Des cas de photosensibilité d'intensité légère à sévère ont été rapportés chez des patients recevant le vemurafenib lors des études cliniques (voir rubrique 4.8). Tous les patients doivent être avertis de la nécessité d'éviter l'exposition au soleil lors du traitement par le vemurafenib. Lors du traitement, il faut conseiller aux patients de porter des vêtements couvrants et d'appliquer un écran solaire à large spectre anti-Ultraviolet A(UVA)/Ultraviolet B (UVB) et un baume pour les lèvres (Indice de protection solaire SPF ≥ 30) lorsqu'ils sont à l'extérieur afin de se protéger contre les érythèmes solaires.

Une modification de la dose est recommandée en cas de réaction de photosensibilité de grade 2 (intolérable) ou plus (voir rubrique 4.2).

Maladie de Dupuytren et maladie de Ledderhose
Des cas de maladie de Dupuytren et de maladie de Ledderhose ont été rapportés avec vemurafenib. La plupart des cas étaient d'intensité légère à modérée, mais des cas sévères et invalidants de maladie de Dupuytren ont également été rapportés (voir rubrique 4.8).

Ces événements doivent être pris en charge par une réduction de dose, l'interruption ou l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

Effets du vemurafenib sur les autres médicaments
Le vemurafenib peut augmenter l'exposition plasmatique des médicaments principalement métabolisés par le CYP1A2 et diminuer l'exposition plasmatique des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4. Une utilisation concomitante du vemurafenib avec des substances métabolisées par le CYP1A2 et le CYP3A4 à fenêtre thérapeutique étroite n'est pas recommandée. Des adaptations posologiques des médicaments principalement métabolisés par le CYP1A2 ou le CYP3A4 doivent être envisagées en fonction de leur fenêtre thérapeutique avant une administration concomitante avec le vemurafenib (voir rubriques 4.5 et 4.6).

La prudence est de rigueur et une surveillance renforcée de l'INR (International Normalized Ratio) doit être envisagée lorsque le vemurafenib est utilisé de manière concomitante à la warfarine.

Le vemurafenib peut augmenter l'exposition plasmatique des médicaments qui sont des substrats de la P-gp. La prudence est de rigueur lorsque le vemurafenib est administré de manière concomitante avec des substrats de la P-gp. Une réduction de la posologie et/ou une surveillance additionnelle du niveau de concentration des médicaments substrats de la P-gp à fenêtre thérapeutique étroite (ex : digoxine, dabigatran étexilate, aliskiren) peuvent être envisagées si ces médicaments sont utilisés concomitamment au vemurafenib (voir rubrique 4.5).

Effets des autres médicaments sur le vemurafenib

Une administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4, de la P-gp et de la glucuronidation (par exemple, rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénytoïne ou millepertuis [hypéricine]) peut entraîner une diminution de l'exposition au vemurafenib et doit, si possible, être évitée (voir rubrique 4.5). Un traitement alternatif avec un potentiel inducteur moins important doit être envisagé pour maintenir l'efficacité du vemurafenib. Le vemurafenib doit être administré avec prudence en cas d'association à des inhibiteurs puissants du CYP3A4/de la P-gp. Les patients doivent être surveillés étroitement afin de contrôler la tolérance et d'évaluer si une adaptation posologique doit être envisagée selon les indications cliniques (voir tableau 1 à la rubrique 4.2).

Administration concomitante avec l'ipilimumab
Dans un essai de phase I, des élévations de grade 3 asymptomatiques des transaminases (ALAT/ASAT > 5 x LSN) et de la bilirubine (bilirubine totale > 3 x LSN) ont été rapportées lors d'une administration concomitante d'ipilimumab (3 mg/kg) et de vemurafenib (960 mg deux fois par jour ou 720 mg deux fois par jour). Sur la base de ces données préliminaires, l'administration concomitante d'ipilimumab et de vemurafenib doit être évitée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets du vemurafenib sur les enzymes métabolisant les médicaments
Les résultats d'une étude d'interaction médicamenteuse *in vivo* chez des patients atteints d'un mélanome métastatique ont démontré que le vemurafenib est un inhibiteur modéré du CYP1A2 et un inducteur du CYP3A4.

L'utilisation concomitante du vemurafenib avec des substances métabolisées par le CYP1A2 à fenêtre thérapeutique étroite (par exemple, agomélatine, alosétron, duloxétine, mélatonine, rameltéon, tacrine, tizanidine, théophylline) n'est pas recommandée. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, la prudence est de rigueur, car le vemurafenib peut augmenter l'exposition plasmatique des médicaments substrats du CYP1A2. Une réduction de la posologie du médicament substrat du CYP1A2 associé peut être envisagée, si elle est cliniquement indiquée.

L'administration concomitante de vemurafenib a augmenté l'exposition plasmatique (AUC) de la caféine (substrat du CYP1A2) de 2,6 fois. Dans un autre essai clinique, le vemurafenib a augmenté la C_{max} et l'AUC d'une dose unique de 2 mg de tizanidine (substrat du CYP1A2) d'environ 2,2 fois et 4,7 fois, respectivement.

L'utilisation concomitante de vemurafenib avec des substances métabolisées par le CYP3A4 à fenêtre thérapeutique étroite n'est pas recommandée. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut considérer que le vemurafenib peut diminuer les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 et, par conséquent, que leur efficacité peut être altérée. Sur cette base, l'efficacité des pilules contraceptives métabolisées par le CYP3A4 utilisées de manière concomitante avec le vemurafenib pourrait être diminuée. Des ajustements posologiques des substrats du CYP3A4 à fenêtre thérapeutique étroite peuvent être envisagés, si cela est cliniquement indiqué (voir rubriques 4.4 et 4.6).
Dans un essai clinique, l'administration concomitante de vemurafenib a réduit l'AUC du midazolam (substrat du CYP3A4) de 39% en moyenne (diminution maximale jusqu'à 80%).

Une légère induction du CYP2B6 par le vemurafenib a été observée *in vitro* à des concentrations de vemurafenib de 10 µM. On ne sait pas à ce jour si le vemurafenib, au taux plasmatique de 100 µM observé chez des patients à l'état d'équilibre (environ 50 µg/ml), peut diminuer les concentrations plasmatiques des substrats du CYP2B6 administrés de manière concomitante, comme le bupropion.

L'administration concomitante du vemurafenib a entraîné une augmentation de 18% de l'AUC de la S-warfarine (substrat du CYP2C9). La prudence est de rigueur et une surveillance supplémentaire de l'INR (International Normalized Ratio) doit être envisagée lorsque le vemurafenib est utilisé de manière concomitante avec la warfarine (voir rubrique 4.4).

In vitro, le vemurafenib s'est révélé être un inhibiteur modéré du CYP2C8. La pertinence *in vivo* de cette observation n'est pas connue, toutefois un risque d'effet cliniquement pertinent sur les substrats du CYP2C8 administrés de manière concomitante ne peut être exclu. L'administration concomitante des substrats du CYP2C8 à fenêtre thérapeutique étroite doit se faire avec prudence car le vemurafenib peut augmenter leur concentration.

Le vemurafenib ayant une longue demi-vie, l'effet inhibiteur complet du vemurafenib sur un médicament administré de manière concomitante pourrait n'être observé qu'après 8 jours de traitement par le vemurafenib.
Après l'arrêt du traitement par le vemurafenib, une période de wash out de 8 jours peut être nécessaire afin d'éviter une interaction avec un traitement suivant.

Radiothérapie
Une potentialisation de la toxicité de la radiothérapie a été rapportée chez les patients recevant le vemurafenib (voir rubriques 4.4 et 4.8). Dans la majorité des cas, les patients ont reçu une radiothérapie à une dose supérieure ou égale à 2 Gy / jour (régimes hypofractionnés).

Effets du vemurafenib sur les systèmes de transport des médicaments
Des études *in vitro* ont montré que le vemurafenib est un inhibiteur des pompes d'efflux P-glycoprotéine (P-gp) et Protéine de résistance au cancer du sein (BCRP).

Une étude clinique d'interaction médicamenteuse a démontré que des doses multiples de vemurafenib administrées par voie orale (960 mg deux fois par jour) ont augmenté l'exposition à une dose unique de digoxine, substrat de la P-gp, administrée par voie orale, d'environ 1,8 fois et 1,5 fois, respectivement pour l'AUCterminale et la Cmax de la digoxine.

La prudence est de rigueur lors de l'administration de vemurafenib en association avec des substrats de la P-gp (ex : aliskiren, ambrisentan, colchicine, dabigatran étexilate, digoxine, évérolimus, fexofénadine, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazole, ranolazine, sirolimus, sitagliptin, talinolol, topotecan) et une réduction de posologie du médicament associé peut être envisagée si cliniquement indiquée.

Une surveillance additionnelle du niveau de concentration des médicaments substrats de la P-gp à fenêtre thérapeutique étroite (ex :digoxine, dabigatran étexilate, aliskiren) est à considérer (voir rubrique 4.4).

Les effets de vemurafenib sur les médicaments substrats de la BCRP ne sont pas connus.
Il ne peut être exclu que le vemurafenib puisse augmenter l'exposition des médicaments transportés par la BCRP (par exemple, méthotrexate, mitoxantrone, rosuvastatine).
De nombreux médicaments anticancéreux sont des substrats de la BCRP, aussi il existe un risque théorique d'interaction avec le vemurafenib.

L'effet possible du vemurafenib sur d'autres transporteurs est actuellement inconnu.

Effets des médicaments concomitants sur le vemurafenib
Des études *in vitro* suggèrent qu'un métabolisme par le CYP3A4 et une glycuronidation sont responsables du métabolisme du vemurafenib.
L'excrétion biliaire apparaît également comme une autre voie importante d'élimination.
Des études *in vitro* ont démontré que le vemurafenib est un substrat des pompes d'efflux P-gp et BCRP. A ce jour, on ignore si le vemurafenib est un substrat d'autres protéines de transport.

L'administration concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4 ou d'inhibiteurs/inducteurs de l'activité des protéines de transport peut modifier les concentrations de vemurafenib.
L'administration concomitante de l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4/de la P-gp, a augmenté l'AUC du vemurafenib à l'état d'équilibre d'environ 40 %. Le vemurafenib doit être utilisé avec prudence en association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, de la glucuronidation et/ou des protéines de transport (par exemple, ritonavir, saquinavir, télithromycine, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, néfazodone, atazanavir). Les patients traités en association avec ces substances doivent être surveillés étroitement afin de contrôler la tolérance et d'évaluer si une adaptation posologique doit être envisagée selon les indications cliniques (voir tableau 1 à la rubrique 4.2).

Dans une étude clinique, l'administration concomitante d'une dose unique de 960 mg de vemurafenib avec de la rifampicine a diminué de façon significative l'exposition plasmatique de vemurafenib d'environ 40%.

L'administration concomitante de puissants inducteurs de la P-gp, de la glucuronidation et/ou du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénytoïne ou millepertuis [hypéricine]) pourrait conduire à une sous-exposition au vemurafenib et doit être évitée.

Les effets des inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP qui ne sont pas par ailleurs aussi des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ne sont pas connus. Il ne peut être exclu que de tels médicaments puissent avoir une incidence sur la pharmacocinétique du vemurafenib en raison de leur influence sur la P-gp (par exemple, vérapamil, ciclosporine, quinidine) ou la BCRP (par exemple, ciclosporine, géfitinib).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer - Contraception chez les femmes
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins 6 mois après l'arrêt du traitement.
Le vemurafenib peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.5).

Grossesse
Il n'existe pas de données sur l'utilisation du vemurafenib chez la femme enceinte.
Aucun signe de potentiel tératogène n'a été observé chez des embryons/fœtus de rat ou de lapin avec le vemurafenib (voir rubrique 5.3). Dans les études menées chez l'animal, il a été montré que le vemurafenib traversait le placenta. Sur la base de son mécanisme d'action, le vemurafenib pourrait causer des dommages foetaux en cas d'administration à une femme enceinte. Le vemurafenib ne doit pas être administré à une femme enceinte sauf si le bénéfice éventuel pour la mère ne l'emporte sur le risque éventuel pour le fœtus.

Allaitement
On ne sait pas si le vemurafenib est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement avec le vemurafenib doit être prise en tenant en compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fécondité
Aucune étude spécifique avec le vemurafenib n'a été menée pour évaluer l'effet sur la fécondité chez l'animal. Cependant, lors des études de toxicité à doses répétées chez le rat et le chien, aucun effet histopathologique n'a été remarqué sur les organes reproducteurs mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le vemurafenib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis qu'une fatigue potentielle ou des problèmes oculaires pourraient être une raison d'éviter de conduire.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance
Les effets indésirables de tout grade les plus fréquemment rapportés (> 30 %) avec le vemurafenib ont été les suivants : arthralgies, fatigue, éruption cutanée, réaction de photosensibilité, alopécie, nausées, diarrhée, céphalées, prurit, vomissements, papillome cutané et hyperkératose. Les effets indésirables de grade 3 les plus fréquents (≥ 5%) ont été carcinome épidermoïde cutané (CEC), kératoacanthome, éruption cutanée, arthralgies et élévation de la gamma-glutamyltransférase (GGT). Les CEC ont été le plus souvent traités par exérèse locale.

Résumé tabulé des effets indésirables
Les effets indésirables rapportés chez des patients atteints d'un mélanome sont listés ci-dessous par système organe-classe MedDRA, fréquence et grade de sévérité. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences :
Très fréquent ≥ 1/10
Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10
Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100
Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000
Très rare < 1/10 000

Les effets indésirables mentionnés dans cette rubrique sont basés sur les résultats de 468 patients issus d'une étude de phase III, randomisée, menée en ouvert chez des patients adultes présentant un mélanome non résécable ou au stade IV porteur d'une mutation BRAF V600, ainsi que d'une étude de phase II menée sur un seul groupe de patients présentant un mélanome au stade IV porteur d'une mutation BRAF V600 après échec d'au moins un traitement systémique préalable (voir rubrique 5.1). En complément, des effets indésirables issus des rapports de sécurité de tous les essais cliniques et de l'expérience depuis la commercialisation sont également rapportés. Tous les termes mentionnés sont basés sur le pourcentage le plus élevé observé lors des essais cliniques de phase II et de phase III. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante et ont été rapportés au moyen des critères communs de toxicité NCI-CTCAE v 4.0 (common toxicity criteria) pour l'évaluation de la toxicité.

Tableau 3 : Effets indésirables survenus chez des patients traités par le vemurafenib au cours de l'étude de phase II ou de l'étude de phase III et évènements issus des rapports de sécurité de tous les essais(1) et de l'expérience depuis la commercialisation(2)

Système organe-classe	***Très fréquent***	***Fréquent***	***Peu fréquent***	***Rare***

Infection et infestations		Folliculite		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)	CEC[d], kératoacanthome, kératose séborrhéique, papillome cutané	Carcinome basocellulaire, nouveau mélanome primitif[3]	Carcinome épidermoïde non cutané[1] [3]	Leucémie myélomonocy-taire chronique [2] [4], adénocarci-nome pancréatique[5]
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie, thrombopénie[6]		
Affections de système immunitaire				Sarcoïdose[1][2][j]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit			
Affections du système nerveux	Céphalées, dysgueusie, vertiges	Paralysie du nerf facial, neuropathie périphérique		
Affections oculaires		Uvéite	Occlusion de la veine rétinienne, iridocyclite	
Affections vasculaires		Vascularite		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux			
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissements, nausées, constipation	Stomatite	Pancréatite[2]	
Affections hépatobiliaires			Atteintes hépatiques[1] [2] [g]	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réaction de photosensibilité, kératose actinique, éruption cutanée, éruption maculo-papuleuse, prurit, hyperkératose, érythème, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, alopécie, sécheresse cutanée, érythème solaire	Eruption papuleuse, panniculite (y compris érythème noueux), kératose pilaire	Nécrolyse épidermique toxique[e], Syndrome de Stevens-Johnson[f]	Syndrome d'hypersensi-bilité médicamen-teuse avec éosinophilie et symptômes systémiques[1] [2]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, myalgie, douleur dans les extrémités, douleur musculo-squelettique, dorsalgie	Arthrite	Maladie de Ledderhose[1][2], maladie de Dupuytren[1][2]	
Affections du rein et des voies urinaires				Néphrite interstitielle aiguë[1][2] [h], nécrose tubulaire aiguë[1][2] [h]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, pyrexie, œdème périphérique, asthénie			
Investigations		Elévation des ALAT[c], élévation des phosphatases alcalines[c], élévation des ASAT[c], élévation de la bilirubine[c], élévation des GGT[c], perte de poids, QT allongé à l'électrocardiogram-me, élévation de la créatinine sérique[1][2][h]		

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Potentialisation de la toxicité radio-induite(1) (2) (i)		

(1) Evènements issus des rapports de sécurité de tous les essais cliniques.
(2) Evènements issus de l'expérience depuis la commercialisation.
(3) Une relation causale entre le médicament et l'évènement indésirable peut être raisonnablement possible.
(4) Progression de leucémie myélomonocytaire chronique préexistante avec mutations NRAS.
(5) Progression d'un adénocarcinome pancréatique préexistant avec mutations KRAS.
(6) Calculée sur la base des études de phase II et de phase III.

Description des effets indésirables sélectionnés

Elévation du taux d'enzymes hépatiques (c)
Les anomalies du taux d'enzymes hépatiques rapportées lors de l'étude clinique de phase III sont exprimées ci-dessous selon la proportion de patients ayant présenté une modification de grade 3 ou 4 par rapport à la valeur initiale.
- Très fréquent : GGT
- Fréquent : ALAT, phosphatases alcalines, bilirubine
- Peu fréquent : ASAT

Aucune élévation de grade 4 des ALAT, des phosphatases alcalines ou de la bilirubine n'a été observée.

Atteintes hépatiques (g)
Sur la base de critères de détermination des atteintes hépatiques induites par un médicament élaborés par un groupe de travail international comprenant des experts cliniciens et scientifiques, les atteintes hépatiques ont été définies comme l'une des anomalies des explorations fonctionnelles suivantes:
- ALAT ≥ 5x LSN
- phosphatases alcalines ≥ 2x LSN (en l'absence d'autres causes d'élévation des phosphatases alcalines)
- ALAT ≥ 3x LSN avec une élévation simultanée de la concentration de la bilirubine > 2x LSN

Carcinome épidermoïde cutané (d) (CEC)
Des cas de CEC ont été rapportés chez des patients traités par le vemurafenib. L'incidence des CEC chez les patients traités par le vemurafenib sur l'ensemble des études a été d'environ 20 %. La majorité des lésions retirées et examinées par un laboratoire centralisé indépendant d'anatomopathologie a été classée comme CE de sous-type kératoacanthome ou présentant des caractéristiques de kératoacanthome mixte (52 %). La plupart des lésions classées comme « autres » (43 %) étaient des lésions cutanées bénignes (par exemple verrue banale, kératose actinique, kératose bénigne, kyste/kyste bénin). Les CEC sont habituellement apparus en début de traitement avec un délai médian de première apparition de 7 à 8 semaines. Parmi les patients chez lesquels un CEC est apparu, environ 33 % ont présenté plus d'une apparition avec un délai médian de 6 semaines entre les apparitions. Les cas de CEC ont été le plus souvent pris en charge par une simple exérèse, et les patients ont généralement continué le traitement sans modification de la dose (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Carcinome épidermoïde non cutané
Des cas de carcinome épidermoïde non cutané ont été rapportés chez des patients ayant reçu du vemurafenib dans le cadre des essais cliniques. Une surveillance visant à détecter l'apparition de carcinome épidermoïde non cutané doit être réalisée comme décrit à la rubrique 4.4.

Nouveau mélanome primitif
Des nouveaux mélanomes primitifs ont été rapportés dans les essais cliniques. Ces cas ont été pris en charge par exérèse et les patients ont poursuivis leur traitement sans adaptation posologique. Une surveillance visant à détecter l'apparition de lésions cutanées doit être effectuée comme indiqué à la rubrique 4.4.

Potentialisation de la toxicité radio-induite(i)
Les cas rapportés comprennent phénomène de rappel, lésion cutanée radique, pneumopathie radique, oesophagite radique, proctite radique, hépatite radique, cystite radique et radionécrose.

Dans un essai clinique de phase III (MO25515, N = 3219), une incidence plus importante de potentialisation de la toxicité radio-induite a été rapportée chez les patients ayant reçu une radiothérapie avant ou pendant le traitement par vemurafenib (9,1%) par rapport aux patients ayant reçu une radiothérapie et le vemurafenib de manière concomitante (5,2%) ou chez ceux dont la radiothérapie était antérieure au vemurafenib (1,5%).

Réactions d'hypersensibilité(e)
Des réactions graves d'hypersensibilité, dont des cas d'anaphylaxie, ont été rapportées lors d'un traitement par le vemurafenib. Les réactions sévères d'hypersensibilité peuvent comprendre un syndrome de Stevens-Johnson, une éruption cutanée généralisée, un érythème ou une hypotension. Le traitement par le vemurafenib doit être définitivement arrêté chez tout patient présentant une réaction sévère d'hypersensibilité (voir rubrique 4.4).

Réactions cutanée sévères (f)
Des réactions cutanées sévères ont été rapportées chez les patients recevant du vemurafenib, dont des cas rares de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique dans l'essai clinique pivot. Le traitement par le vemurafenib doit être définitivement arrêté chez tout patient présentant une réaction cutanée sévère.

Allongement de l'intervalle QT
Une analyse des données ECG centralisées issues d'une sous-étude de phase II non contrôlée, en ouvert, sur l'intervalle QT menée chez 132 patients traités par 960 mg de vemurafenib deux fois par jour (NP22657) a montré un allongement de l'intervalle QTc exposition-dépendante. L'effet moyen sur l'intervalle QTc est demeuré stable entre 12-15 ms au-delà du premier mois de traitement ; le plus important allongement moyen de QTc (15,1 ms ; limite supérieure de l'IC à 95 % : 17,7 ms) a été observée au cours des 6 premiers mois (n = 90 patients). Deux patients (1,5 %) ont présenté des valeurs absolues de QTc > 500 ms (grade 3 CTC) en cours de traitement, et seul un patient (0,8 %) a présenté une modification de QTc > 60 ms par rapport à la valeur initiale (voir rubrique 4.4).

Atteintes rénales aiguës (h)
Des cas de toxicité rénale ont été rapportés avec le vemurafenib allant d'élévations de la créatinine sérique à une néphrite interstitielle aiguë et une nécrose tubulaire aiguë, certains observés dans un contexte de déshydratation. Les élévations de la créatinine sérique étaient généralement

d'intensité légère (> 1 à 1,5x LSN) à modérée (>1,5 à 3 x LSN) et étaient de nature réversible (voir tableau 4).

Tableau 4: Changements de la créatinine par rapport à la valeur basale dans l'essai de phase III

	Vemurafenib (%)	Dacarbazine (%)
Changement de grade ≥ 1 par rapport à la valeur basale jusqu'à tous grades	27,9	6,1
Changement de grade ≥ 1 par rapport à la valeur basale jusqu'à un grade 3 ou plus	1,2	1,1
• jusqu'à un grade 3	0,3	0,4
• jusqu'à un grade 4	0,9	0,8

Tableau 5: Cas d'atteintes rénales aiguës dans l'essai de phase III

	Vemurafenib (%)	Dacarbazine (%)
Cas d'atteintes rénales aiguës*	10,0	1,4
Cas d'atteintes rénales aiguës associés à des évènements de déshydratation	5,5	1,0
Adaptation posologique suite à une atteinte rénale aiguë	2,1	0

Tous les pourcentages sont exprimés en nombre de cas sur l'ensemble des patients exposés à chaque médicament.
* y compris atteinte rénale aiguë, insuffisance rénale, et anomalies du bilan biologique évoquant une atteinte rénale aiguë.

Sarcoïdose(i)
Des cas de sarcoïdose ont été rapportés chez des patients traités par le vemurafenib, impliquant principalement la peau, les poumons et les yeux. Dans la majorité des cas, le traitement par le vemurafenib a été maintenu et l'événement de sarcoïdose soit s'est résolu soit a persisté.

Populations particulières

Population âgée
Dans l'étude de phase III, quatre-vingt-quatorze (28 %) des 336 patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique traités par le vemurafenib étaient âgés de ≥ 65 ans. La probabilité de survenue d'effets indésirables, dont CEC, diminution de l'appétit et troubles cardiaques, peut être plus élevée chez les patients âgés (≥ 65 ans).

Sexe

Durant les essais cliniques menés avec le vemurafenib, les effets indésirables de grade 3 plus fréquemment rapportés chez les femmes que chez les hommes étaient éruption cutanée, arthralgie et photosensibilité.

Population pédiatrique
La sécurité du vemurafenib n'a pas été établie chez les enfants et les adolescents. Dans un essai clinique mené chez 6 patients adolescents, aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous).

Pour la Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Pour le Luxembourg

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage en vemurafenib. Les patients présentant des effets indésirables doivent recevoir un traitement symptomatique approprié. Aucun cas de surdosage n'a été observé avec le vemurafenib au cours des essais cliniques. En cas de suspicion de surdosage, l'administration du vemurafenib doit être suspendue et un traitement symptomatique doit être instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase, code ATC : L01EC01

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques
Le vemurafenib est un inhibiteur de la sérine-thréonine kinase BRAF. Des mutations du gène BRAF induisent une activation constitutive des protéines BRAF, capable d'entraîner la prolifération cellulaire en l'absence des facteurs de croissance.

Des données précliniques issues de tests biochimiques ont démontré que le vemurafenib pouvait inhiber de manière puissante la forme activée des protéines kinases BRAF porteuses de mutations au niveau du codon 600 (voir le tableau 6).

Tableau 6 Activité inhibitrice de protéine kinase du vemurafenib sur les différentes protéines kinases BRAF

Protéine Kinase	Fréquence estimée dans les mélanomes porteurs de mutations V600(t)	Concentration inhibitrice 50 (nM) (CI 50)
$BRAF^{V600E}$	87,3%	10
$BRAF^{V600K}$	7,9%	7
$BRAF^{V600R}$	1%	9
$BRAF^{V600D}$	<0, 2%	7
$BRAF^{V600G}$	<0,1%	8
$BRAF^{V600M}$	<0,1%	7
$BRAF^{V600A}$	<0,1%	14
BRAF type sauvage	N/A	39

(t) estimée à partir de 16 403 mélanomes porteurs de mutations sur le codon 600 de BRAF répertoriées dans la base de données publique COSMIC, version 71 (novembre 2014).

Cet effet inhibiteur a été confirmé par les tests de phosphorylation de ERK et d'anti-prolifération cellulaire sur des lignées cellulaires de mélanome exprimant des mutations BRAF V600. Dans les tests d'anti-prolifération cellulaire, la concentration inhibitrice 50 (CI 50) sur les lignées cellulaires mutées V600 (lignées cellulaires mutées V600E, V600R, V600D et V600K) variait de 0,016 à 1,131 µM alors que les CI 50 sur les lignées cellulaires BRAF de type sauvage étaient de respectivement 12,06 µM et 14,32 µM.

Détermination du statut mutationnel BRAF
Avant le début du traitement par le vemurafenib, la présence d'une mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé. Dans les essais cliniques de phase II et III, les patients éligibles ont été identifiés au moyen d'une détermination par réaction en chaîne par polymérase en temps réel (Test de mutation BRAF V600 Cobas 4800). Ce test dispose du marquage CE et est utilisé afin de déterminer le statut mutationnel BRAF à partir d'ADN isolé de tissus tumoraux fixés au formaldéhyde et inclus en paraffine (FFPE). Il a été conçu pour détecter la mutation prédominante BRAF V600E avec une haute sensibilité (moins de 5% de séquence V600E dans un environnement de séquence sauvage à partir d'ADN issu d'échantillons FFPE). Les études précliniques et cliniques dans lesquelles des séquençages rétrospectifs ont été réalisés ont montré que le test détectait également les mutations BRAF V600D et V600K moins fréquentes, avec une sensibilité plus faible. Parmi les échantillons disponibles à partir des essais précliniques et cliniques (n=920) et pour lesquels une mutation a été détectée par le test Cobas et analysés secondairement par séquençage, aucun échantillon n'a été identifié comme étant de type sauvage d'après un séquençage Sanger et un séquençage 454.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité du vemurafenib a été évaluée chez 336 patients lors d'un essai clinique de phase III (NO25026) et chez 278 patients lors de deux essais cliniques de phase II (NP 22657 et MO25743). Tous les patients devaient être atteints d'un mélanome avancé et porteur d'une mutation BRAF V600 détectée par le Test de mutation BRAF V600 Cobas 4800.

Résultats de l'étude de phase III (NO25026) chez des patients non préalablement traités
Une étude de phase III, multicentrique, internationale, randomisée, menée en ouvert valide l'utilisation du vemurafenib chez des patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E et non préalablement traités. Les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par vemurafenib (960 mg deux fois par jour) ou par dacarbazine (1 000 mg/m² au jour 1 toutes les 3 semaines).

Au total, 675 patients ont été randomisés pour recevoir le vemurafenib (n = 337) ou la dacarbazine (n = 338). Les patients randomisés étaient en majorité de sexe masculin (56 %) et caucasiens (99 %), leur âge médian était de 54 ans (24 % étaient âgés de 65 ans ou plus), tous présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 et la majorité présentait une maladie au stade M1c (65 %). L'évaluation de l'efficacité dans cette étude repose sur deux co-critères principaux, la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS).

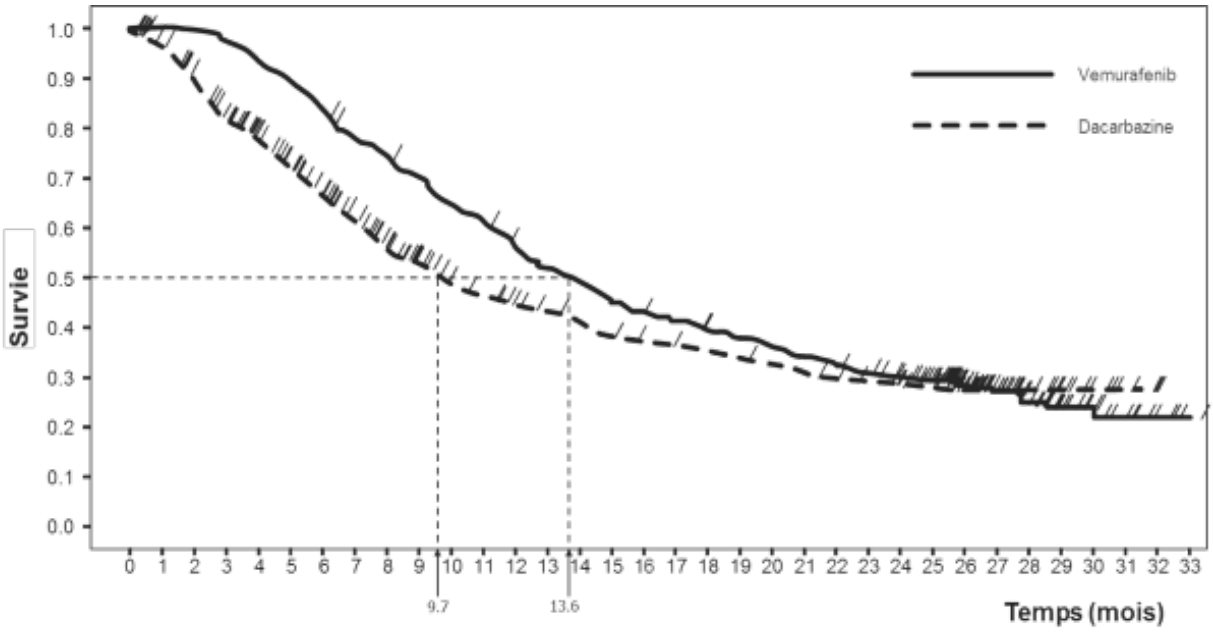
Lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie avec un cut-off des données le 30 décembre 2010, des améliorations significatives des co-critères principaux, OS (p<0,0001) et PFS (p<0,0001) (test log-rank non stratifié), ont été observées. Suite aux recommandations du comité de surveillance des données de tolérance (Data Safety Monitoring Board, DSMB), ces résultats ont été rendus disponibles en janvier 2011 et l'étude a été modifiée afin de permettre aux patients traités par la dacarbazine de recevoir le vemurafenib (cross over). Des analyses de survie additionnelles ont été menées par la suite comme indiqué dans le tableau 7.

Tableau 7 : Survie globale chez des patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation V600 non préalablement traités en fonction de la date de cut-off des données (N=338 dacarbazine, N=337 vemurafenib)

Date de cut-off des données	Traitement	Nombre de décès (%)	Hazard Ratio (IC 95%)	Nombre de patients ayant bénéficié du cross over (%)
30 décembre 2010	dacarbazine	75 (22)	0,37 (0,26 - 0,55)	0 (non applicable)
	vemurafenib	43 (13)		
31 mars 2011	dacarbazine	122 (36)	0,44 (0,33 – 0,59) (w)	50 (15%)
	vemurafenib	78 (23)		
3 octobre 2011	dacarbazine	175 (52)	0,62 (0,49 – 0,77) (w)	81 (24%)
	vemurafenib	159 (47)		
1er février 2012	dacarbazine	200 (59)	0,70 (0,57 – 0,87) (w)	83 (25%)
	vemurafenib	199 (59)		
20 décembre 2012	dacarbazine	236 (70)	0,78 (0,64 – 0,94) (w)	84 (25%)
	vemurafenib	242 (72)		

(w) Résultats censurés au moment du cross over
Résultats non censurés au moment du cross-over : 31 mars 2011 : HR (IC 95%) = 0,47 (0,35 – 0,62) ; 3 octobre 2011 : HR (IC 95%) = 0,67 (0,54 – 0,84) ; 1er février 2012 : HR (IC 95%) = 0,76 (0,63 – 0,93) ; 20 décembre 2012 : HR (IC 95%) = 0,79 (0,66 – 0,95)

Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale – Patients non préalablement traités (à la date de cut-off des données du 20 décembre 2012)



Le tableau 8 montre l'effet du traitement en fonction de tous les critères de stratification prédéfinis, considérés comme des facteurs pronostics.

Tableau 8 : Survie globale chez des patients atteints de mélanome porteurs d'une mutation V600 en fonction du niveau de LDH, du stade de la tumeur et du score ECOG (analyse post hoc à la date de cut-off des données du 20 décembre 2012, résultats censurés au moment du cross-over)

Critère de stratification	N	Hazard Ratio	Intervalle de confiance à 95%
LDH normal	391	0,88	0,67 - 1,16
LDH > LSN	284	0,57	0,44 - 0,76
Stade IIIc/M1A/M1B	234	1,05	0,73 - 1,52
Stade MIC	441	0,64	0,51 - 0,81
ECOG PS=0	459	0,86	0,67 - 1,10
ECOG PS=1	216	0,58	0,42 - 0,9

LDH: Lactate deshydrogénase, ECOG PS: Eastern Oncology Group Performance Status

Le tableau 9 montre le taux de réponse globale et la survie sans progression chez des patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation BRAF V600 non préalablement traités.

Tableau 9 : Taux de réponse globale et survie sans progression chez des patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation BRAF V600 non préalablement traités

	vemurafenib	dacarbazine	Valeur de p[x]
Cut-off des données du 30 décembre 2010 [y]			
Taux de réponse globale (IC 95 %)	48,4% (41,6% – 55,2%)	5,5% (2,8% – 9,3 %)	< 0,0001
Survie sans progression Hazard Ratio (IC 95 %)	0,26 (0,20 – 0,33)		< 0,0001
Nombre d'évènements (%)	104 (38%)	182 (66%)	
Médiane de PFS (mois) (IC 95 %)	5,32 (4,86 – 6,57)	1,61 (1,58 – 1,74)	
Cut-off des données du 1er février 2012 [z]			
Survie sans progression Hazard Ratio (IC 95 %)	0,38 (0,32 – 0,46)		< 0,0001
Nombre d'évènements (%)	277 (82%)	273 (81%)	
Médiane de PFS (mois) (IC 95 %)	6,87 (6,14 – 6,97)	1,64 (1,58 – 2,07)	

[x] Test log-rank non stratifié pour la PFS et test du Chi² pour le Taux de réponse globale.
[y] A la date du 30 décembre 2010, au total, 549 patients étaient évaluables pour la PFS et 439 patients étaient évaluables pour le taux de réponse globale.
[z] A la date du 1er février 2012, au total, 675 patients étaient évaluables lors de l'actualisation de l'analyse post-hoc de PFS.

Au total, 57 patients sur 673 dont la tumeur a été analysée par séquençage de manière rétrospective ont été rapportés comme atteints d'un mélanome porteur de la mutation V600K dans l'étude NO25026. Bien que limitée par un faible nombre de patients, les analyses d'efficacité parmi ces patients atteints d'une tumeur porteuse de la mutation V600K suggéraient un bénéfice du traitement par le vemurafenib similaire en termes d'OS, PFS et taux de meilleur réponse globale confirmée. Aucune donnée n'est disponible chez les patients dont le mélanome est porteur de mutations V600 rares autres que V600E et V600K.

Résultats de l'étude de phase II (NP22657) chez des patients en échec après au moins un traitement préalable

Une étude de phase II, multinationale, multicentrique a été menée dans un seul groupe de 132 patients atteints d'un mélanome métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E détectée par le Test de mutation BRAF V600 Cobas 4800 et ayant reçu au moins un traitement préalable. L'âge médian de ces patients était de 52 ans et 19 % d'entre eux étaient âgés de plus de 65 ans. Ces patients étaient majoritairement de sexe masculin (61 %), caucasiens (99 %) et présentaient une maladie au stade M1c (61 %). Quarante-neuf pourcents des patients étaient en échec après au moins deux traitements préalables.

Avec un suivi médian de 12,9 mois (range : 0,6 à 20,1), le critère d'évaluation principal, le taux de meilleur réponse globale confirmée (Réponse Complète + Réponse Partielle) évalué par un comité de revue indépendant (CRI) était de 53 % (IC 95 % : 44 % - 62 %). La médiane de survie globale était de 15,9 mois (IC 95% : 11,6 à 18,3). Le taux de survie à 6 mois était de 77% (IC 95 % : 70 % - 85 %) et à 12 mois à 58% (IC 95 % : 49 % - 67 %). Parmi les 132 patients inclus dans l'étude NP22657, 9 patients étaient porteurs d'une mutation V600K d'après un séquençage Sanger fait de manière rétrospective. Parmi ces patients, 3 ont eu une réponse partielle, 3 ont eu une maladie stable, 2 ont progressé et 1 n'était pas évaluable.

Résultats de l'étude de phase II (MO25743) chez des patients présentant des métastases cérébrales

Une étude multicentrique à un bras unique traité par vemurafenib (n=146) a été menée chez des patients adultes ayant un mélanome métastatique histologiquement confirmé porteur d'une mutation BRAF V600 (détectée par le Test de mutation BRAF V600 Cobas 4800) avec métastases cérébrales. L'étude comprenait deux cohortes recrutées simultanément :

- La cohorte 1 avec des patients non préalablement traités (n = 90) : les patients n'avaient pas reçu de traitement antérieur pour leurs métastases cérébrales. Un traitement systémique préalable pour le mélanome métastatique était autorisé, excepté les inhibiteurs de BRAF et de MEK.

- La cohorte 2 avec des patients préalablement traités (n = 56) : les patients avaient été précédemment traités pour leurs métastases cérébrales et avaient progressé suite à ce traitement. Pour les patients traités par radiothérapie stéréotaxique (SRT) ou par chirurgie, une nouvelle lésion cérébrale évaluable selon les critères RECIST devait s'être développée après cette thérapie préalable.

Un total de 146 patients ont été recrutés. La majorité des patients étaient des hommes (61,6%) et de race caucasienne (92,5%), et l'âge médian était de 54 ans (variant de 26 à 83 ans), répartis de façon similaire entre les deux cohortes. Le nombre médian de lésions cérébrales cibles à l'état initial était de 2 (variant de 1 à 5), dans les deux cohortes.

L'objectif principal d'efficacité de l'étude était le meilleur taux de réponse globale sur les lésions cérébrales des patients atteints de mélanome métastatique avec métastases cérébrales non préalablement traitées, évalué par un comité de revue indépendant (CRI).

Les objectifs secondaires comprenaient une évaluation de l'efficacité du vemurafenib par le meilleur taux de réponse globale sur les lésions cérébrales des patients précédemment traités, la durée de réponse, la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) chez les patients atteints d'un mélanome avec métastases cérébrales (voir tableau 10).

Tableau 10 : Efficacité du vemurafenib chez les patients présentant des métastases cérébrales

	Cohorte 1 Non préalablement traités n = 90	Cohort 2 Préalablement traités n = 56	Total n = 146
Meilleur taux de réponse globale[a] sur les lésions cérébrales Répondeurs n (%) (IC 95%)[b]	16 (17,8%) (10,5 - 27,3)	10 (17,9%) (8,9 - 30,4)	26 (17,8%) (12,0 - 25,0)
Durée de réponse[c] sur les lésions cérébrales (n) médiane (mois) (IC 95%)[d]	(n = 16) 4,6 (2,9 - 6,2)	(n = 10) 6,6 (2,8 - 10,7)	(n = 26) 5,0 (3,7 - 6,6)
Meilleur taux de réponse globale[a] sur les lésions extracraniennes n (%)	26 (32,9%)	9 (22,5%)	35 (29,4%)
PFS - globale médiane (mois)[e] (IC 95%)[d]	3,7 (3,6 - 3,7)	3,7 (3,6 - 5,5)	3,7 (3,6 - 3,7)
PFS – des lésions cérébrales uniquement médiane (mois)[e] (IC 95%)[d]	3,7 (3,6 - 4,0)	4,0 (3,6 - 5,5)	3,7 (3,6 - 4,2)
OS médiane (mois) (IC 95%)[d]	8,9 (6,1 - 11,5)	9,6 (6,4 - 13,9)	9,6 (6,9 - 11,5)

[a] Meilleur taux de réponse globale confirmée évalué par le comité de revue indépendant, nombre de répondeurs n (%)
[b] Intervale de confiance (IC) bilatéral à 95% de Clopper-Pearson
[c] Durée de réponse évaluée par le comité de revue indépendant
[d] Estimation de Kaplan-Meier
[e] Evaluée par l'investigateur

Population pédiatrique

Résultats de l'étude de phase I (NO25390) chez des patients pédiatriques

Une étude de phase I d'escalade des doses a été réalisée afin d'évaluer l'utilisation de vemurafenib chez six patients adolescents atteints de mélanome de stade IIIC ou IV porteur d'une mutation BRAF V600. Tous les patients traités avaient au moins 15 ans et pesaient au moins 45 kg. Trois patients ont été traités par vemurafenib à la dose de 720 mg deux fois par jour et trois patients ont été traités par vemurafenib à la dose de 960 mg deux fois par jour. La dose maximale tolérée n'a pas pu être déterminée. Bien que des régressions tumorales transitoires aient été observées, le meilleur taux de réponse globale (BORR) était de 0% (IC 95%: 0% - 46%) sur la base de réponses confirmées. L'étude a été arrêtée en raison du faible recrutement. Pour plus d'information sur l'utilisation pédiatrique, voir la rubrique 4.2.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le vemurafenib est une substance de classe IV (faible solubilité et perméabilité), selon les critères du Système de Classification Biopharmaceutique. Les paramètres pharmacocinétiques du vemurafenib ont été déterminés au moyen d'une analyse non compartimentale lors d'une étude de phase I (20 patients après 15 jours de traitement à 960 mg deux fois par jour) et d'une étude de phase III (204 patients à l'état d'équilibre au jour 22) ainsi que d'une analyse de pharmacocinétique de population portant sur les données regroupées provenant de 458 patients. Parmi ces patients, 457

étaient caucasiens.

Absorption
La biodisponibilité à l'état d'équilibre variait entre 32 et 115% (moyenne de 64%) par rapport à une microdose administrée par voie intraveineuse lors d'une étude de phase I menée dans des conditions alimentaires non contrôlées chez 4 patients atteints de tumeurs malignes porteuses d'une mutation BRAF V600.

Le vemurafenib est absorbé avec un T_{max} médian d'environ 4 heures à la suite de l'administration d'une dose unique de 960 mg (4 comprimés à 240 mg). Le vemurafenib présente une variabilité interindividuelle élevée. Dans l'étude de phase II, l'AUC_{0-8h} et la C_{max} au jour 1 étaient de 22,1 ± 12,7 µg·h/mL et 4,1 ± 2,3 µg/mL. Une accumulation apparaît dès l'administration de plusieurs doses de vemurafenib en 2 prises par jour. Dans l'analyse non compartimentale, après administration de 960 mg de vemurafenib deux fois par jour, le rapport Jour15/Jour1 varie de 15 à 17 fois pour l'AUC, et de 13 à 14 fois pour la C_{max}, se traduisant respectivement par une AUC_{0-8h} de 380,2 ± 143,6 µg·h/mL et une C_{max} de 56,7 ± 21,8 µg/mL aux conditions de l'état d'équilibre.

L'alimentation (un repas riche en graisses) augmente la biodisponibilité relative d'une dose unique de 960 mg de vemurafenib. Les rapports de la moyenne géométrique entre les états alimenté et à jeun étaient respectivement de 2,5 fois pour la C_{max} et de 4,6 à 5,1 fois pour l'AUC. Lors d'une prise unique de vemurafenib avec des aliments, le T_{max} médian a été décalée de la 4ème à la 7,5ème heure.
L'effet des aliments sur l'exposition au vemurafenib à l'état d'équilibre est actuellement inconnu. La prise à jeun de vemurafenib de manière constante peut conduire à un état d'équilibre significativement plus bas par rapport à la prise de vemurafenib de manière constante au cours ou peu de temps après un repas. La prise occasionnelle de vemurafenib à jeun ne devrait avoir qu'une influence limitée sur l'exposition à l'état d'équilibre compte tenu de l'accumulation importante de vemurafenib à l'état d'équilibre. Les données de tolérance et d'efficacité des études pivotales ont été collectées à partir de patients ayant pris du vemurafenib avec ou sans aliment.

La variabilité de l'exposition peut aussi être causée par des différences de contenu du liquide gastrointestinal, de volume, de pH, de motilité et de temps de transition et de composition de la bile.

À l'état d'équilibre, l'exposition plasmatique moyenne au vemurafenib est stable durant l'intervalle de 24 heures, comme indiqué par un rapport moyen de 1,13 entre les concentrations plasmatiques avant la prise et 2-4 heures après celle-ci.
À la suite d'une administration orale, la constante de vitesse d'absorption pour la population des patients atteints de mélanome métastatique a été estimée à 0,19 h^{-1} (avec une variabilité interindividuelle de 101 %).

Distribution
Le volume apparent de distribution de population du vemurafenib chez les patients atteints d'un mélanome métastatique est estimé à 91 l (avec une variabilité interindividuelle de 64,8 %). Le vemurafenib est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* (> 99 %).

Biotransformation
Les proportions relatives du vemurafenib et de ses métabolites ont été caractérisées lors d'une étude d'équilibre de masse chez l'homme avec une dose unique de vemurafenib radiomarqué au ^{14}C par voie orale. Le CYP3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme de vemurafenib *in vitro*. Des métabolites issus de la conjugaison (glucuronidation et glycosylation) ont également été identifiés chez l'homme. Cependant, le composé parent était le composé prédominant (95 %) dans le plasma. Bien que le métabolisme ne semble pas engendrer une quantité pertinente de métabolites dans le plasma, l'importance d'un métabolisme par excrétion ne peut être exclue.

Élimination
La clairance apparente de population du vemurafenib chez les patients atteints d'un mélanome métastatique est estimée à 29,3 l/jour (avec une variabilité interindividuelle de 31,9 %). La demi-vie d'élimination de population estimée à partir de l'analyse de pharmacocinétique de population de vemurafenib est de 51,6 heures (les estimations de l'étendue de la demi-vie individuelle déterminée en utilisant les 5ème et 95ème percentiles sont de 29,8 à 119,5 heures).

Dans l'étude d'équilibre de masse chez l'homme avec administration du vemurafenib par voie orale, en moyenne 95 % de la dose a été retrouvée en 18 jours. La majorité (94 %) a été retrouvée dans les selles, et <1 % dans les urines. L'élimination rénale ne semble pas être importante pour l'élimination du vemurafenib, alors que l'excrétion biliaire du composé inchangé peut constituer une voie d'élimination importante. Le vemurafenib est un substrat et un inhibiteur de la P-gp *in vitro*.

Populations particulières

Population âgée
Sur la base de l'analyse de pharmacocinétique de population, l'âge n'a pas exercé un effet statistiquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du vemurafenib.

Sexe
L'analyse de pharmacocinétique de population a indiqué que la clairance apparente (CL/F) était plus élevée de 17 % et le volume apparent de distribution (V/F) était plus élevé de 48 % chez les hommes que chez les femmes. On ne sait pas s'il s'agit d'un effet lié au sexe ou à la taille corporelle. Cependant, les différences d'exposition ne sont pas suffisamment importantes pour imposer une adaptation posologique selon la taille corporelle ou le sexe.

Insuffisants rénaux
Dans l'analyse de pharmacocinétique de population issue des données des essais cliniques menés chez des patients atteints d'un mélanome métastatique, une insuffisance rénale légère et modérée n'a pas eu d'influence sur la clairance apparente du vemurafenib (clairance de la créatinine > 40 ml/min). Il n'existe aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisants hépatiques
Sur la base des données précliniques et de l'étude d'équilibre de masse chez l'homme, la majeure partie du vemurafenib est éliminée par le foie. Dans l'analyse de pharmacocinétique de population issue des données des essais cliniques menés chez des patients atteints d'un mélanome métastatique, des élévations des ASAT et ALAT jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale n'a pas eu d'influence sur la clairance apparente du vemurafenib. Les données sont insuffisantes pour déterminer l'effet d'une insuffisance hépatique métabolique ou excrétrice sur la pharmacocinétique du vemurafenib (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique
Les données pharmacocinétiques limitées de six patients adolescents âgés entre 15 à 17 ans atteints de mélanome de stade IIIC ou IV porteur d'une mutation BRAF V600 suggèrent que les caractéristiques pharmacocinétiques du vemurafenib chez les adolescents sont généralement semblables à celles des adultes. Pour plus d'information sur l'utilisation pédiatrique, voir la rubrique 4.2.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité préclinique du vemurafenib a été évalué chez le rat, le chien et le lapin.

Des études toxicologiques après administration répétées ont identifié le foie et la moelle osseuse comme les organes cibles chez le chien. Des effets toxiques hépatiques réversibles (nécrose et dégénérescence hépatocellulaires) ont été notés à des expositions inférieures à l'exposition clinique prévue (sur la base de la comparaison des AUC) lors de l'étude de 13 semaines chez le chien. Une nécrose focale de la moelle osseuse a été observée chez un chien lors d'une étude prématurément arrêtée d'un traitement de 39 semaines à raison de deux administrations par jour à des expositions similaires à l'exposition clinique prévue (sur la base de la comparaison des AUC). Dans une étude *in vitro* sur la cytotoxicité de la moelle osseuse, une légère cytotoxicité a été observée dans des populations de cellules lympho-hématopoiétiques de rat, de chien et humaines à des concentrations cliniquement pertinentes.

Une phototoxicité du vemurafenib a été mise en évidence, *in vitro*, sur des cultures de fibroblastes murins après une exposition aux rayons UVA, mais n'a pas été retrouvée *in vivo* lors d'une étude chez le rat à des doses allant jusqu'à 450 mg/kg/jour (à des niveaux d'exposition au-dessous de l'exposition clinique humaine prévue sur la base de l'AUC).

Aucune étude spécifique du vemurafenib n'a été menée chez l'animal afin d'évaluer l'effet sur la fécondité. Cependant, lors d'études de la toxicité après administration répétées, aucune modification histopathologique n'a été observée sur les organes reproducteurs mâles et femelles chez le rat et chez le chien à des doses allant jusqu'à 450 mg/kg/jour (à des niveaux d'exposition en-dessous de l'exposition clinique humaine prévue sur la base de l'AUC).

Aucune tératogénicité n'a été observée dans les études de développement embryofoetal chez le rat et le lapin à des doses allant respectivement jusqu'à 250 mg/kg/jour et 450 mg/kg/jour (menant à des niveaux d'exposition en-dessous de l'exposition clinique humaine prévue sur la base de l'AUC). Toutefois, dans les études de développement embryofoetal, les niveaux d'exposition étaient en-dessous de l'exposition clinique sur la base de la comparaison des AUC. Il est par conséquent difficile de définir dans quelle mesure ces résultats peuvent être extrapolés à l'homme. En conséquence, un effet du vemurafenib sur le fœtus ne peut être exclu. Aucune étude n'a été réalisée sur le développement pré- et postnatal.

Aucune signe de génotoxicité n'a été identifié lors de tests *in vitro* (mutations bactériennes [test d'Ames], aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains) ni lors du test des micronoyaux *in vivo* sur la moelle osseuse de rat menés avec le vemurafenib.

Aucune étude du potentiel cancérigène du vemurafenib n'a été menée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Hyprolose

Pelliculage
Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (Aluminium/Aluminium).

Boîte de 56 x 1 comprimés pelliculés (7 plaquettes de 8 x 1 comprimés)

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/751/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 février 2012
Date du dernier renouvellement : 22 septembre 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

18 mars 2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
http://www.ema.europa.eu/