

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cotellic 20 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient de l'hémifumarate de cobimetinib équivalent à 20 mg de cobimetinib.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 36 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rond et blanc d'environ 6,6 mm de diamètre, gravé « COB » sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cotellic est indiqué en association au vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Avant le début de ce traitement, 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 Cotellic est de 60 mg (soit 3 comprimés à 20 mg) une fois par jour.

La prise de Cotellic suit un cycle de 28 jours. Chaque dose se compose de trois comprimés de 20 mg (soit 60 mg) et doit être prise une fois par jour pendant 21 jours consécutifs (jours 1 à 21- période de traitement), suivis d'une période sans traitement de 7 jours (jours 22 à 28 – pause du traitement). Le cycle suivant de traitement par Cotellic doit commencer une fois que la période sans traitement de 7 jours s'est écoulée.

Pour toute information sur la posologie du vemurafenib, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Durée du traitement

Le traitement par Cotellic doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable (voir le Tableau 1 ci-dessous).

Omission d'une dose

Si une dose est omise, elle peut être prise jusqu'à 12 heures avant la dose suivante afin de maintenir la fréquence d'administration à une prise par jour.

Vomissement

En cas de vomissement suite à l'administration de Cotellic, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire le même jour, le traitement doit être poursuivi le lendemain de la façon prescrite.

Adaptations posologiques générales

La décision de réduire la dose de l'un ou l'autre des médicaments ou des deux doit reposer sur l'évaluation par le prescripteur de la sécurité ou de la tolérance de chaque patient. L'adaptation posologique de Cotellic est indépendante de celle du vemurafenib.

Si des doses n'ont pas été prises suite à une toxicité, celles-ci ne doivent pas être remplacées. Lorsque la dose a été réduite, elle ne doit pas être augmentée ultérieurement.

Le Tableau 1 ci-dessous présente les recommandations générales d'adaptation posologique de Cotellic.

Tableau 1 **Recommandations générales d'adaptations posologiques de Cotellic**

Grade (CTC-AE) *	Dose recommandée de Cotellic
Grade 1 ou Grade 2 (tolérable)	Aucune réduction de dose. Maintenir Cotellic à la dose de 60 mg une fois par jour (3 comprimés)
Grade 2 (intolérable) ou Grade 3 / 4	
1 ^{re} survenue	Interrompre le traitement jusqu'à un grade $\leq$ 1, reprendre le traitement à la dose de 40 mg une fois par jour (2 comprimés)
2 ^e survenue	Interrompre le traitement jusqu'à un grade $\leq$ 1, reprendre le traitement à la dose de 20 mg une fois par jour (1 comprimé)
3 ^e survenue	Envisager l'arrêt définitif du traitement

* L'intensité des événements indésirables cliniques est évaluée par les Critères terminologiques communs pour les événements indésirables v4.0 (CTC-AE)

Recommandations d'adaptations posologiques en cas d'hémorragie

Événements de grade 4 ou hémorragie cérébrale : le traitement par Cotellic doit être interrompu. En cas d'événement hémorragique attribué à Cotellic, le traitement par Cotellic doit être arrêté définitivement.

Evénements de grade 3 : le traitement par Cotellic doit être interrompu pendant son évaluation afin d'éviter toute aggravation potentielle de l'événement. Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité des adaptations posologiques de Cotellic en cas d'événements hémorragiques. La reprise du traitement par Cotellic doit se baser sur une évaluation clinique. Le traitement par vemurafenib peut être poursuivi, si indiqué, en cas d'interruption du traitement par Cotellic.

Recommandations d'adaptations posologiques en cas de dysfonction ventriculaire gauche

En cas de symptômes cardiaques attribués à Cotellic et qui ne s'améliorent pas après une interruption temporaire, un arrêt définitif du traitement par Cotellic doit être envisagé.

Tableau 2 : Recommandations d'adaptations posologiques de Cotellic chez les patients présentant une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par rapport aux valeurs initiales

Patient	Valeur de la FEVG	Adaptation posologique recommandée de Cotellic	Valeur de la FEVG après une interruption du traitement	Dose quotidienne recommandée de Cotellic
Asymptomatique	≥ 50 % (ou 40 – 49 % et diminution absolue par rapport aux valeurs initiales < 10 %)	Poursuivre le traitement à la même posologie	N/A	N/A
	< 40 % (ou 40 – 49 % et diminution absolue par rapport aux valeurs initiales ≥ 10 %)	Interrompre le traitement pendant 2 semaines	Diminution absolue par rapport aux valeurs initiales <10 %	1 ^{re} survenue: 40 mg
				2 ^e survenue : 20 mg
				3 ^e survenue : Arrêt permanent
			< 40 % (ou diminution absolue par rapport aux valeurs initiales ≥10 %)	Arrêt permanent
Symptomatique	N/A	Interrompre le traitement pendant 4 semaines	Asymptomatique et diminution absolue par rapport aux valeurs initiales <10 %	1 ^{re} survenue : 40 mg
				2 ^e survenue : 20 mg
				3 ^e survenue : Arrêt permanent
			Asymptomatique et < 40 % (ou diminution absolue par rapport aux valeurs initiales ≥10 %)	Arrêt permanent
			Symptomatique quelle que soit la valeur de la FEVG	Arrêt permanent

N/A = Non applicable

En cas d'adaptation posologique de Cotellic, le traitement par le vemurafenib peut être poursuivi (si cliniquement indiqué).

Recommandations d'adaptations posologiques en cas de rhabdomyolyse et d'élévations de la créatine phosphokinase (CPK)

Rhabdomyolyse ou élévations symptomatiques de la CPK:

Le traitement par Cotellic doit être interrompu. Si la rhabdomyolyse ou l'élévation symptomatique de la CPK ne s'améliore pas dans les 4 semaines suivant l'interruption, le traitement par Cotellic doit être définitivement arrêté. Si la sévérité s'améliore d'au moins un grade dans les 4 semaines, le traitement par Cotellic peut être repris, si cliniquement indiqué, à une dose réduite de 20 mg. Les patients doivent être étroitement surveillés.

Le traitement par vemurafenib peut être poursuivi lors de toute modification de l'administration de Cotellic.

Elévations asymptomatiques de la CPK:

Grade 4: le traitement par Cotellic doit être interrompu. Si l'élévation de la CPK ne s'améliore pas à un grade ≤ 3 dans les 4 semaines suivant

l'interruption, le traitement par Cotellic doit être définitivement arrêté. Si l'élévation s'améliore à un grade ≤ 3 dans les 4 semaines, Cotellic peut être repris, si cliniquement indiqué, à une dose réduite de 20 mg et les patients doivent être étroitement surveillés. Le traitement par vemurafenib peut être poursuivi lors de toute modification de l'administration de Cotellic.

Grade ≤ 3 : si une rhabdomyolyse est écartée, aucune adaptation posologique de Cotellic n'est nécessaire.

Recommandations d'adaptations posologiques de Cotellic utilisé en association avec le vemurafenib

Anomalies du bilan hépatique

En cas d'anomalie du bilan hépatique de grade 1 et 2, Cotellic et le vemurafenib doivent être poursuivis à la dose prescrite.

Grade 3 : Cotellic doit être maintenu à la dose prescrite. La dose de vemurafenib peut être réduite si cliniquement approprié. Se référer au RCP de vemurafenib.

Grade 4 : Le traitement par Cotellic et vemurafenib doit être interrompu. Si les anomalies du bilan hépatique s'améliorent à un grade ≤ 1 dans les 4 semaines, Cotellic peut être réinstauré à une dose réduite de 20 mg et le vemurafenib à la dose cliniquement appropriée, conformément à son RCP.

Si les anomalies du bilan hépatique ne s'améliorent pas à un grade ≤ 1 dans les 4 semaines ou si des anomalies du bilan hépatique de grade 4 réapparaissent après une amélioration initiale, le traitement par Cotellic et vemurafenib doit être arrêté.

Photosensibilité

Une photosensibilité de grade ≤ 2 (tolérable) doit être prise en charge par un traitement symptomatique.

En cas de photosensibilité de grade 2 (intolérable) ou de grade ≥ 3 , Cotellic et le vemurafenib doivent être interrompus jusqu'à la résolution à un grade ≤ 1 . Le traitement peut être réinstauré sans modification de la dose de Cotellic. La dose de vemurafenib doit être réduite si cela est cliniquement indiqué ; pour plus d'information se référer à son RCP.

Éruption cutanée

Des éruptions cutanées peuvent survenir avec Cotellic ou le vemurafenib. La dose de Cotellic et/ou de vemurafenib peut être soit interrompue temporairement soit réduite selon les manifestations cliniques.

En outre :

Une éruption cutanée de grade ≤ 2 (tolérable) doit être prise en charge par un traitement symptomatique. L'administration de Cotellic peut être poursuivie sans adaptation.

En cas d'éruption cutanée acnéiforme de grade 2 (intolérable) ou grade ≥ 3 : les recommandations générales d'adaptations posologiques de Cotellic du Tableau 1 doivent être suivies. L'administration du vemurafenib peut être poursuivie lorsque le traitement par Cotellic est modifié (si cliniquement indiqué).

En cas d'éruption cutanée non acnéiforme ou maculo-papuleuse de grade 2 (intolérable) ou grade ≥ 3 : l'administration de Cotellic peut être poursuivie sans adaptation si cliniquement indiquée. L'administration du vemurafenib peut être suspendue temporairement et/ou poursuivie à une dose réduite ; pour plus d'information se référer à son RCP.

Allongement de l'intervalle QT

Si l'intervalle QTc dépasse 500 ms au cours du traitement, se référer au RCP du vemurafenib (voir rubrique 4.2) pour les mesures d'adaptations posologiques de vemurafenib. Aucune adaptation posologique de Cotellic n'est nécessaire lorsqu'il est pris en association au vemurafenib.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique de Cotellic n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Insuffisants rénaux

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population (voir rubrique 5.2). Des données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère étant limitées, un effet ne peut être exclu. Cotellic doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère.

Insuffisants hépatiques

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère peuvent avoir des concentrations plasmatiques en cobimetinib libre augmentées par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale (voir rubrique 5.2). Des anomalies du bilan hépatique peuvent apparaître avec Cotellic, la prudence est de rigueur chez les patients présentant une insuffisance hépatique quel qu'en soit le degré (voir rubrique 4.4).

Patients non caucasiens

La sécurité et l'efficacité de Cotellic n'ont pas été établies chez des patients non caucasiens.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Cotellic n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans). Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés de Cotellic doivent être avalés entiers avec de l'eau. Ils peuvent être pris avec ou sans aliments.

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 Cotellic en association avec le vemurafenib, la présence de la mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé.

Cotellic en association au vemurafenib chez les patients ayant progressés sous un inhibiteur de BRAF

Les données chez les patients traités par l'association de Cotellic et du vemurafenib ayant progressé sous un premier traitement par inhibiteur de BRAF sont limitées. Ces données montrent que l'efficacité de l'association est moindre chez ces patients (voir rubrique 5.1). D'autres options doivent donc être envisagées avant d'initier le traitement par l'association chez les patients préalablement traités par un inhibiteur de BRAF. La séquence des traitements après progression sous un inhibiteur de BRAF n'a pas été établie.

Cotellic en association au vemurafenib chez les patients présentant des métastases cérébrales

Des données limitées montrent que la sécurité de l'association de Cotellic et du vemurafenib chez les patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation BRAF V600 avec métastases cérébrales est cohérente avec le profil de tolérance connu de Cotellic en association avec le vemurafenib. L'efficacité de l'association de Cotellic et vemurafenib chez ces patients n'a pas été évaluée. L'activité intracrânienne de Cotellic n'est pas connue (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Hémorragie

Des événements hémorragiques, y compris des événements hémorragiques majeurs peuvent survenir (voir rubrique 4.8).

La prudence est de rigueur chez les patients présentant d'autres facteurs de risque de saignements, tels que des métastases cérébrales, et/ou chez les patients qui utilisent des médicaments concomitants qui augmentent le risque hémorragique (notamment des antiagrégants plaquettaires ou des anticoagulants). Pour la prise en charge d'une hémorragie, se reporter à la rubrique 4.2.

Rétinopathie séreuse

Des rétinopathies séreuses (accumulation de liquide dans les couches de la rétine) ont été rapportées chez des patients traités par des inhibiteurs de MEK, y compris Cotellic (voir rubrique 4.8). La majorité des événements ont été rapportés sous les termes chori-rétinopathie ou décollement de la rétine.

Le délai médian de première survenue des événements à type de rétinopathie séreuse était de 1 mois (entre 0 et 9 mois). La plupart des événements rapportés dans les études cliniques ont été réversibles ou se sont améliorés jusqu'à un grade 1 après une interruption de traitement ou une réduction de dose.

Une recherche de symptômes de troubles visuels ou d'aggravation de troubles visuels existants doit être effectuée à chaque visite. En cas d'apparition de symptômes de troubles visuels ou d'aggravation de troubles visuels existants, un examen ophtalmologique est recommandé. En cas de diagnostic de rétinopathie séreuse, le traitement par Cotellic doit être interrompu jusqu'à l'amélioration des symptômes visuels à un grade ≤ 1 . Une rétinopathie séreuse peut être prise en charge par une interruption du traitement, une réduction de dose ou par l'arrêt du traitement (voir le Tableau 1 à la rubrique 4.2).

Dysfonction ventriculaire gauche

Une diminution de la FEVG par rapport aux valeurs initiales a été observée chez des patients traités par Cotellic (voir rubrique 4.8). Le délai médian de survenue initiale de ce type d'événement était de 4 mois (entre 1 à 13 mois).

La FEVG doit être contrôlée avant le début du traitement afin d'évaluer les valeurs initiales, après le premier mois de traitement et tous les trois mois par la suite, ou selon les indications cliniques jusqu'à l'arrêt du traitement. La diminution de la FEVG par rapport aux valeurs initiales peut être prise en charge par une interruption temporaire du traitement, une réduction posologique ou un arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

Chez tous les patients reprenant le traitement à une dose de Cotellic réduite, une évaluation de la FEVG doit être effectuée à environ 2 semaines, 4 semaines, 10 semaines et 16 semaines, puis selon les indications cliniques.

Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant une FEVG initiale inférieure à la limite inférieure de la normale (LIN) ou inférieure à 50 %.

Anomalies du bilan hépatique

Des anomalies du bilan hépatique peuvent survenir lorsque Cotellic est utilisé en association avec le vemurafenib et lorsque le vemurafenib est utilisé

seul (se référer à son RCP).

Des anomalies du bilan hépatique, telles que des augmentations en Alanine Aminotransférase (ALAT), Aspartate Aminotransférase (ASAT) et Phosphatases Alcalines (PAL), ont été observées chez les patients traités par Cotellic associé au vemurafenib (voir rubrique 4.8).

Les anomalies du bilan hépatique doivent être surveillées par des analyses sanguines explorant la fonction hépatique avant l'initiation du traitement en association et tous les mois pendant le traitement, ou plus fréquemment si cliniquement indiquées (voir rubrique 4.2).

Les anomalies du bilan hépatique de grade 3 doivent être prises en charge par une interruption temporaire du traitement par vemurafenib ou une réduction de dose de vemurafenib. Les anomalies du bilan hépatique de grade 4 doivent être prises en charge par une interruption temporaire de traitement, une réduction de dose ou un arrêt définitif du traitement par Cotellic et vemurafenib (voir rubrique 4.2).

Rhabdomyolyse et élévations de la CPK

Des cas de rhabdomyolyses ont été rapportés chez des patients traités par Cotellic (voir rubrique 4.8).

Si une rhabdomyolyse est diagnostiquée, le traitement par Cotellic doit être interrompu et le taux de CPK et les autres symptômes doivent être surveillés jusqu'à la résolution. Selon la sévérité de la rhabdomyolyse, une réduction de dose ou l'arrêt du traitement peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.2).

Des élévations de la CPK de grade 3 et 4, y compris des élévations asymptomatiques par rapport à la valeur mesurée préalablement à la mise en œuvre du traitement, sont également survenues chez les patients recevant Cotellic en association avec le vemurafenib dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). Le délai médian de première survenue de l'élévation de la CPK de grade 3 ou 4 était de 16 jours (variant de 11 jours à 10 mois); le délai médian jusqu'à la résolution complète était de 16 jours (variant de 2 jours à 15 mois).

Les taux sériques de CPK et de créatinine doivent être mesurés avant le début du traitement afin d'établir des valeurs de référence, puis surveillés mensuellement au cours du traitement ou selon le contexte clinique. En cas d'élévation de la CPK sérique, les signes et les symptômes évocateurs d'une rhabdomyolyse ou d'autres causes doivent être recherchés. En fonction de la sévérité des symptômes ou de l'élévation de la CPK, une interruption du traitement, une réduction de dose ou l'arrêt du traitement peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.2).

Diarrhée

Des cas de diarrhée grave et de grade ≥ 3 ont été rapportés chez des patients traités avec Cotellic. Les diarrhées doivent être prises en charge par des agents anti-diarrhéiques et des soins de support. Pour les diarrhées de grade ≥ 3 qui apparaissent en dépit de soins de support, Cotellic et le vemurafenib doivent être interrompus jusqu'à ce que la diarrhée s'améliore à un grade ≤ 1 . Si une diarrhée de grade ≥ 3 se reproduit, la dose de Cotellic et vemurafenib doit être réduite (voir rubrique 4.2).

Interaction médicamenteuse : inhibiteurs du CYP3A

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A pendant le traitement par Cotellic doit être évitée. La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante d'un inhibiteur modéré du CYP3A avec Cotellic. Si l'administration concomitante d'un inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A ne peut être évitée, les patients doivent être surveillés étroitement à la recherche d'effets indésirables et des adaptations posologiques doivent être appliquées si cliniquement indiqué (voir Tableau 1 à la rubrique 4.2).

Allongement de l'intervalle QT

Si l'intervalle QTc dépasse 500 ms au cours du traitement, se référer aux rubriques 4.2 et 4.4 du RCP du vemurafenib.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant les troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Effets d'autres médicaments sur le cobimetinib

Inhibiteurs du CYP3A

Le cobimetinib est métabolisé par le CYP3A et l'aire sous la courbe du cobimetinib a été augmentée de sept fois en présence d'un inhibiteur puissant du CYP3A (itraconazole) chez des sujets sains. La magnitude de l'interaction peut être plus faible chez les patients.

Inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique 4.4)

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A pendant le traitement par cobimetinib doit être évitée.

Les inhibiteurs puissants du CYP3A comprennent, de manière non exhaustive, le ritonavir, le cobicistat, le télaprevir, le lopinavir, l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la téliithromycine, le posaconazole, la néfazodone et le jus de pamplemousse. Si l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A ne peut être évitée, les patients doivent être surveillés étroitement à la recherche d'effets indésirables. Pour les inhibiteurs puissants utilisés en courte durée, pendant 7 jours ou moins, envisager l'interruption du traitement par Cotellic pendant la durée du traitement par l'inhibiteur du CYP3A.

Inhibiteurs modérés du CYP3A (voir rubrique 4.4)

La prudence est de rigueur lorsque le cobimetinib est administré de manière concomitante avec un inhibiteur modéré de CYP3A. Les inhibiteurs modérés du CYP3A comprennent, de manière non exhaustive, l'amiodarone, l'érythromycine, le fluconazole, le miconazole, le diltiazem, le vérapamil, la délavirdine, l'amprénavir, le fosamprénavir, l'imatinib. Lorsque le cobimetinib est administré de manière concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A, les patients doivent être surveillés étroitement à la recherche d'effets indésirables.

Inhibiteurs faibles du CYP3A

Le cobimetinib peut être administré de manière concomitante avec des inhibiteurs faibles du CYP3A sans adaptation posologique.

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante du cobimetinib avec des inducteurs puissants du CYP3A n'a pas été évaluée dans un essai clinique, cependant, une réduction de l'exposition à cobimetinib est probable. En conséquence, l'utilisation concomitante d'inducteurs modérés et puissants du CYP3A (ex : carbamazépine, rifampicine, phénytoïne, et millepertuis) doit être évitée. D'autres agents non inducteurs ou faiblement inducteurs du CYP3A doivent être envisagés. Les concentrations en cobimetinib étant probablement réduites de manière significative lors d'une administration concomitante avec des inducteurs modérés à puissants du CYP3A, l'efficacité chez le patient peut être compromise.

Inhibiteurs de la P-glycoprotéine

Le cobimetinib est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp). L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp comme la ciclosporine et le vérapamil peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques de cobimetinib.

Effets du cobimetinib sur d'autres médicaments

Substrats des CYP3A et CYP2D6

Une étude d'interaction médicamenteuse menée chez des patients cancéreux a montré que les concentrations plasmatiques en midazolam (un substrat sensible du CYP3A) et en dextrométhorphan (un substrat sensible du CYP2D6) n'étaient pas altérées en présence de cobimetinib.

Substrats du CYP1A2

In vitro, le cobimetinib est un inducteur potentiel du CYP1A2 et peut par conséquent réduire l'exposition des substrats de cette enzyme, tels que la théophylline. Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été menée pour évaluer la pertinence clinique de cette observation.

Substrats de la BCRP

In vitro, le cobimetinib est un inhibiteur modéré de la BCRP (Brest Cancer Resistance Protein). Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été menée pour évaluer cette observation, et une inhibition cliniquement significative de la BCRP intestinale ne peut être exclue.

Autres agents anticancéreux

Vemurafenib

Aucun signe d'interaction médicamenteuse cliniquement significative entre le cobimetinib et le vemurafenib n'a été observé chez des patients atteints d'un mélanome non résectable ou métastatique, par conséquent aucune adaptation posologique n'est recommandée.

Effets du cobimetinib sur les systèmes de transport de médicaments

Des études *in vitro* ont montré que le cobimetinib n'est pas un substrat des transporteurs OATP1B1, OATP1B3 et OCT1 intervenant dans le captage hépatique, mais les inhibe faiblement. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été étudiée.

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été menées chez l'adulte uniquement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent être averties de la nécessité d'utiliser deux méthodes efficaces de contraception, telles qu'un préservatif ou une autre méthode barrière (avec spermicide, si disponible) durant le traitement par Cotellic et pendant au moins trois mois à la suite de son arrêt.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Cotellic chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont montré une mortalité embryonnaire et des malformations fœtales des gros vaisseaux et du crâne (voir rubrique 5.3). Cotellic ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si vraiment nécessaire et après une évaluation étroite du besoin pour la mère et des risques pour le fœtus.

Allaitement

L'excrétion de cobimetinib dans le lait maternel n'est pas connue. Un risque pour les nouveau-nés et nourrissons ne peut être exclu. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement avec Cotellic doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Il n'existe pas de donnée chez l'homme pour le cobimetinib. Chez l'animal, aucune étude sur la fertilité n'a été menée, mais des effets indésirables sur les organes reproducteurs ont été observés (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

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

Cotellic a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des troubles visuels ont été rapportés chez certains patients traités par le cobimetinib lors des études cliniques (voir rubriques 4.4 et 4.8). Les patients doivent être incités à ne pas conduire de véhicules ou utiliser de machines s'ils présentent des troubles visuels ou tout autre effet indésirable altérant leur aptitude.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La sécurité de Cotellic en association au vemurafenib a été évaluée chez 247 patients présentant un mélanome avancé porteur d'une mutation BRAF V600 dans l'étude de phase III GO28141. Le délai médian de survenue des premiers événements indésirables de grade ≥ 3 était de 0,6 mois dans le bras Cotellic associé au vemurafenib versus 0,8 mois dans le bras placebo plus vemurafenib.

La sécurité de Cotellic en association au vemurafenib a également été évaluée chez 129 patients présentant un mélanome avancé porteur d'une mutation de BRAF V600 dans l'étude NO25395. Le profil de sécurité observé dans l'étude NO25395 était conforme à celui de l'étude GO28141.

Dans l'étude GO28141, les effets indésirables les plus fréquents ($> 20\%$) observés à une fréquence plus élevée dans le bras Cotellic associé au vemurafenib ont été diarrhée, éruption cutanée, nausée, pyrexie, réaction de photosensibilité, élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la créatine phosphokinase sanguine et vomissements. Les effets indésirables les plus fréquents ($> 20\%$) observés à une fréquence plus élevée dans le bras placebo associé au vemurafenib ont été arthralgie, alopecie et hyperkératose. La fatigue a été observée à des fréquences similaires dans les deux bras.

Se reporter au RCP du vemurafenib pour la description complète de tous les effets indésirables liés à un traitement par vemurafenib.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont basés sur les résultats d'une étude de phase III (GO28141), multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre placebo, qui a évalué Cotellic en association avec le vemurafenib comparé au vemurafenib seul chez des patients présentant un mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600 naïfs de tout traitement.

La fréquence des effets indésirables est basée sur l'analyse de la sécurité des patients traités par cobimetinib associé au vemurafenib avec une durée médiane de suivi de 11,2 mois (date de cut-off des données au 19 septembre 2014).

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 $\geq 1/10$

Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$

Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100
Rare ≥ 1/10 000 à 1/1 000
Très rare < 1/10 000

Le Tableau 3 liste les effets indésirables considérés reliés à l'utilisation de Cotellic. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante et ont été rapportés selon les critères communs de toxicité NCI-CTCAE v 4.0 (common toxicity criteria) pour l'évaluation de la toxicité dans l'étude GO28141.

Tableau 3 : Effets indésirables survenus chez des patients traités par Cotellic en association au vemurafenib dans l'étude GO28141[^]

Système organe-classe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)		Carcinome basocellulaire, Carcinome épidermoïde cutané**, Kératoacanthome**	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Déshydratation, Hypophosphatémie, Hyponatrémie, Hyperglycémie	
Affections oculaires	Rétinopathie séreuse ^a , Vision trouble	Déficiences visuelle	
Affections vasculaires	Hypertension, Hémorragie*		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Pneumopathie inflammatoire	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, Nausées, Vomissements, Stomatite		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Photosensibilité ^b , Eruption cutanée, Eruption cutanée maculo-papuleuse, Dermite acnéiforme, Hyperkératose**, Prurit ^c , Sécheresse cutanée ^c		
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Rhabdomyolyse***
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie, Frissons, Oedème périphérique ^c		
Investigations	Elévation de la CPK sanguine, Elévation des ALAT, Elévation des ASAT, Elévation des Gamma-Glutamyltransferases (GGT), Elévation des phosphatases alcalines sanguines	Diminution de la fraction d'éjection, Elévation de la bilirubine sanguine	

[^] date de cut-off des données au 19 septembre 2014

* se reporter au paragraphe *Hémorragie* à la rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés »

** se reporter au paragraphe *Carcinome épidermoïde cutané, kératoacanthome et hyperkératose* à la rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés »

*** se reporter au paragraphe *Rhabdomyolyse* à la rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés »

^a incluant les événements de chorioretinopathie et décollement de la rétine révélateurs d'une rétinopathie séreuse (voir rubrique 4.4)

^b valeur regroupant les cas rapportés de réaction de photosensibilité, coups de soleil, dermatite solaire, élastose actinique

^c effets indésirables identifiés dans une étude avec le cobimetinib en monothérapie (ML29733 ; étude américaine). Cependant, ces effets indésirables ont également été rapportés avec l'association cobimetinib plus vemurafenib dans des essais cliniques menés chez des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique.

Description des effets indésirables sélectionnés

Hémorragie

Des événements hémorragiques ont été rapportés plus fréquemment dans le bras Cotellic associé au vemurafenib que dans le bras placebo associé au vemurafenib (tous types et tous grades : 13 % versus 7 %). Le délai médian de première survenue était de 6,1 mois dans le bras Cotellic associé au vemurafenib.

La majorité des événements ont été de grade 1 ou 2, non graves. La plupart des événements se sont résolus sans adaptation de dose de Cotellic. Des événements hémorragiques majeurs (y compris hémorragies intracrâniennes et gastro-intestinales) ont été rapportés depuis la commercialisation. Le risque d'hémorragie peut être augmenté avec l'utilisation concomitante d'un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant. En cas d'hémorragie, le traitement doit être adapté selon le tableau clinique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Rhabdomyolyse

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés depuis la commercialisation. Des signes ou symptômes de rhabdomyolyse justifient une évaluation clinique et un traitement adaptés, ainsi qu'une adaptation de dose ou l'arrêt de Cotellic selon la sévérité de l'effet indésirable (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Photosensibilité

Une photosensibilité a été observée avec une fréquence supérieure dans le bras Cotellic associé au vemurafenib par rapport au bras placebo associé au vemurafenib (47 % versus 35 %). La majorité des événements était de grade 1 ou 2, des événements de grade ≥ 3 étant survenus chez 4 % des patients du bras Cotellic associé au vemurafenib versus 0 % dans le bras placebo associé au vemurafenib.

Il n'a été observé aucune tendance en termes de délai de survenue d'événements de grade ≥ 3 . Les événements à type de photosensibilité de grade ≥ 3 dans le bras Cotellic associé au vemurafenib ont été traités par des médicaments topiques et une interruption temporaire du traitement par cobimetinib et vemurafenib (voir rubrique 4.2).

Aucun signe de phototoxicité n'a été observé avec Cotellic administré en monothérapie.

Carcinome épidermoïde cutané, kératoacanthome et hyperkératose

Des carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés avec une fréquence inférieure dans le bras Cotellic associé au vemurafenib par rapport au bras placebo associé au vemurafenib (tous les grades : 3 % versus 13 %). Des kératoacanthomes ont été observés avec une fréquence inférieure dans le bras Cotellic associé au vemurafenib par rapport au bras placebo associé au vemurafenib (tous grades : 2 % versus 9 %). Une hyperkératose a été rapportée avec une fréquence inférieure dans le bras Cotellic associé au vemurafenib par rapport au bras placebo associé au vemurafenib (tous grades : 11 % versus 30 %).

Rétinopathie séreuse

Des rétinopathies séreuses ont été rapportées chez des patients traités par Cotellic (voir rubrique 4.4). Un examen ophtalmologique est recommandé chez les patients signalant l'apparition de troubles visuels ou l'aggravation de troubles visuels existants. Une rétinopathie séreuse peut être prise en charge par une interruption du traitement, une réduction de dose ou par l'arrêt du traitement (voir le Tableau 1 à la rubrique 4.2).

Dysfonction ventriculaire gauche

Une diminution de la FEVG par rapport aux valeurs initiales a été observée chez des patients traités par Cotellic (voir rubrique 4.4). La FEVG doit être contrôlée avant le début du traitement afin d'évaluer les valeurs initiales, après le premier mois de traitement et tous les trois mois par la suite, ou selon les indications cliniques jusqu'à l'arrêt du traitement. La diminution de la FEVG par rapport aux valeurs initiales peut être prise en charge par une suspension temporaire du traitement, une réduction posologique ou un arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

Anomalies biologiques

Anomalie du bilan hépatique

Des anomalies du bilan hépatique, telles que des augmentations des ALAT, ASAT et PAL ont été observées chez les patients traités par Cotellic associé au vemurafenib (voir rubrique 4.4). Des contrôles du bilan hépatique doivent être réalisés avant l'initiation du traitement en association et tous les mois pendant le traitement, ou plus fréquemment si cliniquement indiqué (voir rubrique 4.2).

Élévation de la créatine phosphokinase sanguine

Des cas d'élévation asymptomatique du taux de CPK dans le sang ont été observés à une fréquence plus élevée dans le bras Cotellic associé au vemurafenib comparé au bras placebo associé au vemurafenib dans l'étude GO28141 (voir rubriques 4.2 et 4.4). Un événement de rhabdomyolyse a été observé dans chaque bras de traitement de l'étude avec des hausses simultanées de CPK dans le sang.

Le Tableau 4 précise la fréquence des anomalies mesurées du bilan hépatique et de l'élévation de la créatine phosphokinase de tous grades et de grades 3-4.

Tableau 4 : Exploration fonctionnelle du foie et autres analyses de laboratoire issues de l'étude de phase III GO28141

Changements dans les analyses de laboratoire rapportées	Cobimetinib plus vemurafenib (n = 247) (%)		Placebo plus vemurafenib (n = 246) (%)	
	Tous Grades	Grades 3-4	Tous Grades	Grades 3-4
Exploration fonctionnelle du foie				
Elévation de la PAL	69	7	55	3
Elévation des ALAT	67	11	54	5
Elévation des ASAT	71	7	43	2
Elévation des GGT	62	20	59	17
Elévation de la bilirubine sanguine	33	2	43	1
Autres anomalies biologiques				
Elévation de la CPK sanguine	70	12	14	<1

Populations particulières

Patients âgés

Dans l'étude de phase III menée avec Cotellic en association avec le vemurafenib chez les patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique (n = 247), 183 patients (74 %) avaient moins de 65 ans, et 44 patients (18 %) avaient entre 65 et 74 ans, 16 (6 %) avaient entre 75 et 84 ans, et 4 patients (2 %) avaient 85 ans et plus. La proportion de patients ayant présenté des événements indésirables (EI) était similaire chez les patients âgés de < 65 ans et ceux âgés de ≥ 65 ans. Les patients âgés de ≥ 65 ans étaient plus susceptibles de développer des événements indésirables graves (EIGs) et des EIs à l'origine de l'arrêt de cobimetinib que les patients âgés de < 65 ans.

Population pédiatrique

La sécurité de Cotellic n'a pas été complètement établie chez les enfants et les adolescents. La sécurité de Cotellic a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique, ouverte, d'escalade de dose, menée chez 55 patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans atteints de tumeurs solides. Le profil de sécurité de Cotellic chez ces patients était comparable à celui de la population adulte (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale. Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population. Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont limitées. Cotellic doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisants hépatiques

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez des patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

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

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté au cours des études cliniques. En cas de suspicion de surdosage, l'administration du cobimetinib doit être suspendue et un traitement symptomatique doit être instauré. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage en cobimetinib.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéines kinases, Code ATC: L01EE02

Mécanisme d'action

Le cobimetinib, administré par voie orale, est un inhibiteur allostérique, sélectif et réversible qui bloque la voie des MAPK (mitogen-activated protein kinases) en ciblant MEK1 et MEK2 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinases), conduisant à une inhibition de la phosphorylation de ERK1 et ERK2 (extracellular signal-related kinases). En conséquence, le cobimetinib bloque la prolifération cellulaire induite par la voie MAPK en inhibant le noeud de signalisation MEK1/2.

Dans les modèles précliniques, l'association de cobimetinib au vemurafenib a montré que cibler simultanément les protéines BRAF V600 mutées et MEK des cellules du mélanome inhibait la réactivation de la voie MAPK par l'intermédiaire de MEK1/2, conduisant au renforcement de l'inhibition du signal intracellulaire et à la diminution de la prolifération des cellules tumorales.

Efficacité et sécurité cliniques

Il y a peu de données de sécurité et pas de données d'efficacité pour Cotellic associé au vemurafenib chez les patients présentant des métastases cérébrales. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant un mélanome malin non cutané.

Etude GO28141 (coBRIM)

L'étude de phase III GO28141, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de Cotellic en association avec le vemurafenib, par rapport à vemurafenib plus placebo, chez des patients atteints de mélanome localement avancé non résecable (stade IIIc) ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600 non préalablement traités.

Seuls des patients ayant un statut de performance ECOG de 0 et 1 ont été inclus dans l'étude GO28141. Les patients avec un statut ECOG supérieur ou égal à 2 ne pouvaient pas être inclus dans l'étude.

Après confirmation de la présence d'une mutation BRAF V600 à l'aide du test de la mutation BRAF V600 cobas® 4800, 495 patients présentant un mélanome localement avancé non résecable ou métastatique non préalablement traités ont été randomisés pour recevoir :

- Soit un placebo une fois par jour des Jours 1 à 21 de chaque cycle de traitement de 28 jours et 960 mg de vemurafenib deux fois par jour des Jours 1 à 28,
- Soit Cotellic à 60 mg une fois par jour des Jours 1 à 21 de chaque cycle de traitement de 28 jours et 960 mg de vemurafenib deux fois par jour des Jours 1 à 28.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur (Inv). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie globale (OS), le taux de réponse objective, la durée de réponse (DoR) évaluée par l'investigateur et la PFS évaluée par un comité de revue indépendant (IRC).

Les caractéristiques initiales principales étaient les suivantes : 58 % des patients étaient des hommes, l'âge médian était de 55 ans (entre 23 et 88 ans), 60 % présentaient un mélanome métastatique de stade M1c et la proportion de patients présentant une élévation de LDH était de 46,3 % dans le bras cobimetinib associé au vemurafenib et de 43,0 % dans le bras placebo associé au vemurafenib.

Dans l'étude GO28141, 89 patients (18,1 %) étaient âgés de 65 à 74 ans, 38 patients (7,7 %) étaient âgés de 75 à 84 ans et 5 patients (1,0 %) étaient âgés de 85 ans et plus.

Les résultats d'efficacité sont récapitulés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité de l'étude GO28141 (coBRIM)

	Cotellic + vemurafenib N = 247	Placebo + vemurafenib N = 248
Critère d'évaluation principal a, f		
Survie sans progression (PFS)		
Médiane (mois) (IC à 95 %)	12,3 (9,5 ; 13,4)	7,2 (5,6 ; 7,5)
Hazard ratio (IC à 95 %) b	0,58 (0,46 ; 0,72)	
Critères d'évaluation secondaires a, f		
Survie globale (OS) g		
Médiane (mois) (IC à 95 %)	22,3 (20,3 ; NE)	17,4 (15,0 ; 19,8)
Hazard ratio (IC à 95 %) b	0,70 (0,55 ; 0,90) (valeur de p = 0,0050e)	
Taux de réponse objective (ORR)	172 (69,6 %)	124 (50,0 %)
(IC à 95 %) pour l'ORRc	(63,5 % ; 75,3 %)	(43,6 % ; 56,4 %)
Différence d'ORR (%) (IC à 95 %) d	19,6 (11,0 ; 28,3)	
Meilleure réponse globale		
Réponse complète	39 (15,8 %)	26 (10,5 %)
Réponse partielle	133 (53,8 %)	98 (39,5 %)
Maladie stable	44 (17,8 %)	92 (37,1 %)
Durée de réponse (DoR)		
Médiane de DoR (mois) IC à 95 % de la médiane	13 (11,1 ; 16,6)	9,2 (7,5 ; 12,8)

NE = non évaluable

^a Évaluée et confirmée par l'investigateur (Inv) en utilisant les critères RECIST v1.1

^b Analyse stratifiée par région géographique et classification des métastases (stade de la maladie)

^c En utilisant la méthode de Clopper-Pearson

^d En utilisant la méthode de Hauck-Anderson

^e La valeur de p pour l'OS (0,0050) a franchi la limite pré-spécifiée (p value <0,0499)

^f La date de cut-off des données pour la mise à jour de l'analyse de la PFS et des critères d'évaluation secondaires ORR, meilleure réponse globale et DoR est le 16 janvier 2015. La durée médiane de suivi était de 14,2 mois.

^g La date de cut-off des données pour l'analyse finale de l'OS est le 28 août 2015 et la durée médiane de suivi était de 18,5 mois.

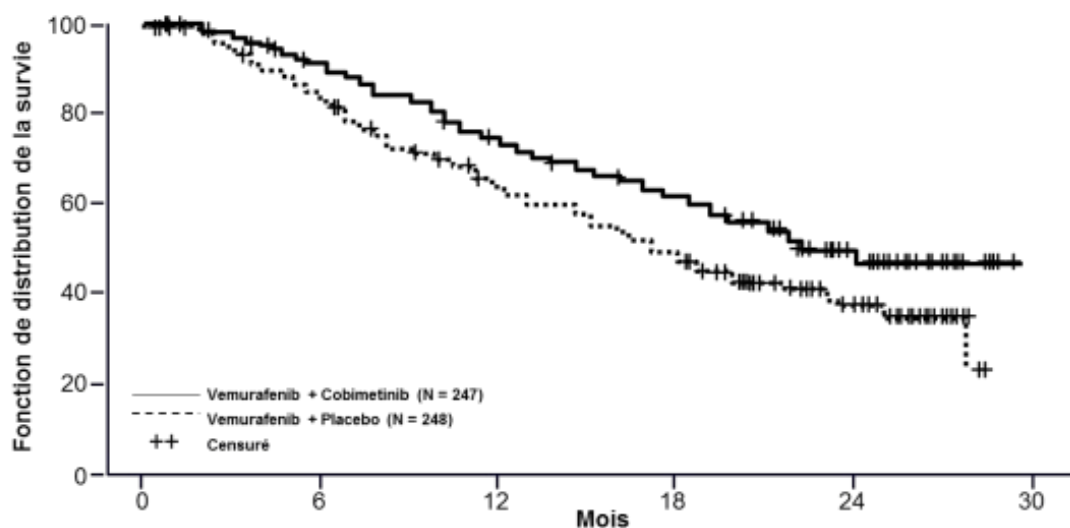
L'analyse principale de l'étude GO28141 a été conduite à la date de cut-off du 9 mai 2014.

Une amélioration significative du critère d'évaluation principal, la PFS évaluée par l'investigateur, a été observée chez les patients traités dans le bras Cotellic associé au vemurafenib par rapport aux patients traités dans le bras placebo associé au vemurafenib (HR= 0,51 (0,39 ; 0,68); p < 0,0001). La médiane de la PFS estimée par l'investigateur était de 9,9 mois pour le bras Cotellic associé au vemurafenib versus 6,2 mois pour le bras placebo associé au vemurafenib.

La médiane de la PFS estimée par le comité de revue indépendant était de 11,3 mois pour le bras Cotellic associé au vemurafenib versus 6,0 mois pour le bras placebo associé au vemurafenib (HR= 0,60 (0,45 ; 0,79); p = 0,0003). Le taux de réponse objective (ORR) dans le bras Cotellic associé au vemurafenib était de 67,6 % versus 44,8 % dans le bras placebo associé au vemurafenib. La différence d'ORR était de 22,9 % (p < 0,0001).

L'analyse finale de la survie globale dans l'étude GO28141 a été réalisée à la date de cut-off des données du 28 août 2015. Une amélioration significative de la survie globale a été observée chez les patients traités dans le bras Cotellic associé au vemurafenib par rapport au bras placebo associé au vemurafenib (Figure 1). Les estimations des taux de survie globale à 1 an (75 %) et 2 ans (48 %) dans le bras Cotellic associé au vemurafenib étaient supérieures à celles du bras placebo associé au vemurafenib (respectivement, 64 % et 38 %).

Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale finale – Population en intention de traiter (date de cut-off : 28 août 2015)



Nombre de patients à risque

Vemurafenib + Cobimetinib	247	232	210	192	169	152	139	107	48	14
Vemurafenib + Placebo	248	230	194	165	142	126	106	71	41	11

Figure 2 : Forest plot des Hazard Ratios des analyses en sous-groupe de la survie globale finale – Population en intention de traiter (date de cut-off : 28 août 2015)

Facteurs de risque à l'état initial	N	Placebo + vemurafenib n=248				Cobimetinib + vemurafenib n=247				Hazard Ratio	IC à 95%	
		n	Événements	Médiane (mois)		n	Événements	Médiane (mois)				
Tous les patients*	495	248	141	17,4		247	114	22,3		0,70	(0,54-0,89)	Cobimetinib + vemurafenib meilleur
Stade de la maladie												
IIC	34	13	6	19,1		21	4	NE		0,29	(0,08-1,03)	
M1A	80	40	9	NE		40	8	NE		0,85	(0,33-2,19)	
M1B	82	42	20	23,3		40	22	19,4		1,13	(0,62-2,08)	
M1C	299	153	106	14,8		146	80	18,9		0,65	(0,48-0,87)	
Stade de la maladie (IIC/M1A/M1B, ou M1C)												
M1C	299	153	106	14,8		146	80	18,9		0,65	(0,48-0,87)	
Non résécable stade IIC/M1A/M1B	196	95	35	NE		101	34	NE		0,83	(0,52-1,33)	
Groupe d'âge (ans)												
<65	362	179	99	18,3		183	85	22,1		0,75	(0,56-1,01)	
≥65	133	69	42	14,7		64	29	24,1		0,56	(0,35-0,91)	
Race												
Blanche	462	235	135	17,4		227	104	22,8		0,68	(0,53-0,88)	
Non blanche	33	13	6	NE		20	10	22,3		1,00	(0,36-2,76)	
Sexe												
Femme	209	108	54	22,7		101	40	NE		0,72	(0,48-1,08)	
Homme	286	140	87	15,0		146	74	21,1		0,66	(0,48-0,90)	
Région géographique												
Australie/Nouvelle Zélande/autres	78	38	16	23,0		40	13	NE		0,71	(0,34-1,48)	
Europe	366	184	111	16,1		182	87	22,8		0,67	(0,51-0,89)	
Amérique du Nord	51	26	14	22,7		25	14	19,2		0,95	(0,45-2,00)	
Statut de performance ECOG												
Inconnu	8	4	2	NE		4	3	15,7		4,34	(0,42-44,42)	
0	348	164	83	19,8		184	83	23,8		0,80	(0,59-1,09)	
1	138	80	56	11,7		58	28	21,8		0,53	(0,34-0,84)	
2	1					1	0	NE		NE	(NE-NE)	
LDH sérique au screening												
Inconnue	11	6	5	9,4		5	0	NE		<0,01	(0,00-NE)	
Élevée	216	104	70	11,2		112	73	14,8		0,77	(0,56-1,07)	
Normale	268	138	66	23,3		130	41	NE		0,59	(0,40-0,87)	
Métastases cérébrales précédemment traitées												
Oui	3	2	1	NE		1	0	NE		<0,01	(0,00-NE)	
Non	492	246	140	17,4		246	114	22,3		0,70	(0,55-0,89)	
Traitement adjuvant antérieur												
OUI	48	24	13	19,1		24	10	NE		0,76	(0,33-1,75)	
Non	447	224	128	17,4		223	104	22,3		0,69	(0,53-0,89)	
Statut mutationnel BRAF ^{V600}												
V600E	344	174	101	17,5		170	82	21,9		0,73	(0,55-0,98)	
V600K	56	32	17	16,7		24	11	24,1		0,79	(0,37-1,69)	

L'état de santé général/qualité de vie liée à la santé rapporté par le patient a été mesuré en utilisant le questionnaire de qualité de vie EORTC-Core 30 (QLQ-C30). Les résultats dans tous les domaines fonctionnels et la plupart des symptômes (perte de l'appétit, constipation, nausées et vomissements, dyspnée, douleurs, fatigue) ont montré que la moyenne des variations par rapport aux valeurs de référence était similaire entre les deux bras de traitement et n'ont pas montré de variation cliniquement significative (tous les résultats montrent une variation ≤ 10 points par rapport aux valeurs de référence).

Etude NO25395 (BRIM-7)

L'efficacité de Cotellic a été évaluée lors d'une étude de phase Ib, NO25395, menée dans le but d'évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité de Cotellic en association au vemurafenib pour le traitement de patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (telle que détectée par le test de mutation Cobas® 4800 BRAF V600).

129 patients ont été traités par Cotellic et le vemurafenib dans cette étude : 63 patients étaient naïfs de traitement par inhibiteur de BRAF (i-BRAF) et 66 patients avaient progressé sous traitement par vemurafenib. Parmi les 63 patients naïfs de traitement i-BRAF, 20 patients avaient reçu un traitement systémique antérieur du mélanome avancé, en majorité une immunothérapie (80 %).

Les résultats chez la population naïve de traitement par i-BRAF de l'étude NO25395 étaient généralement cohérents avec ceux de l'essai GO28141. Le taux de réponse objective a été de 87 % chez les patients naïfs de traitement par i-BRAF (n=63), dont 16 % ont présenté une réponse complète.

La durée médiane de la réponse a été de 14,3 mois. La PFS médiane a été de 13,8 mois chez les patients naïfs de traitement par i-BRAF, avec une durée médiane de survie de 20,6 mois.

Le taux de réponse objective a été de 15 % chez les patients ayant progressé sous vemurafenib (n=66). La durée médiane de la réponse a été de 6,8 mois. La PFS médiane a été de 2,8 mois chez ces patients, avec une durée médiane de suivi de 8,1 mois.

Chez les patients naïfs de traitement par i-BRAF, la médiane de la survie globale était de 28,5 mois (IC 95 % : 23,3 ; 34,6). Chez les patients ayant progressé sous vemurafenib, la médiane de la survie globale était de 8,4 mois (IC 95 % : 6,7 ; 11,1).

Population pédiatrique

Une étude de phase I/II, multicentrique, ouverte, d'escalade de dose a été menée chez des patients pédiatriques (< 18 ans, n=55) afin d'évaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de Cotellic. L'étude a inclus des patients pédiatriques atteints de tumeurs solides avec activation connue ou potentielle des voies RAS/RAF/MEK/ERK, pour lesquelles le traitement de référence s'est avéré inefficace ou non toléré ou pour lesquelles il n'existe aucune alternative thérapeutique de référence. Les patients ont été traités avec des doses allant jusqu'à 60 mg de Cotellic administrées par voie orale une fois par jour du jour 1 au jour 21 de chaque cycle de 28 jours. Le taux de réponse globale était faible avec seulement 2 réponses partielles (3,6%).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le taux d'absorption du cobimetinib était modéré avec un T_{max} médian de 2,4 h à la suite de l'administration orale de 60 mg chez des patients cancéreux. La C_{max} et l' AUC_{0-24} moyennes à l'état d'équilibre étaient respectivement de 273 ng/mL et 4 340 ng.h/mL. Le rapport d'accumulation moyen à l'état d'équilibre était de 2,4 fois. La pharmacocinétique du cobimetinib était linéaire pour des doses comprises entre ~3,5 mg à 100 mg.

La biodisponibilité absolue du cobimetinib était de 45,9 % (IC à 90 % : 39,7 %, 53,1 %) chez des sujets sains. Une étude de l'équilibre de masse chez l'homme a été menée chez des sujets sains et a montré que le cobimetinib était principalement métabolisé et éliminé dans les fèces. La fraction absorbée était de ~88 %, indiquant une absorption élevée avec un métabolisme de premier passage significatif.

La pharmacocinétique du cobimetinib n'a pas été modifiée à la suite de son administration postprandiale (repas riche en lipides) comparativement à son administration à jeun chez des sujets sains. Le cobimetinib peut être pris au cours ou en dehors des repas, car la présence d'aliments ne modifie pas sa pharmacocinétique.

Distribution

Le cobimetinib est lié à 94,8 % aux protéines plasmatiques humaines *in vitro*. Aucune liaison préférentielle aux érythrocytes humains n'a été observée (rapport sang/plasma : 0,93).

Le volume de distribution était de 1 050 L à la suite de l'administration intraveineuse d'une dose de 2 mg chez des sujets sains. Le volume apparent de distribution était de 806 L chez des patients cancéreux, sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population.

Le cobimetinib est un substrat de la P-gp *in vitro*. Le passage de la barrière hémato-encéphalique n'est pas connu.

Métabolisme

L'oxydation par les CYP3A4/5 et la glucuronidation par l'UGT2B7 semblent être les voies majeures du métabolisme du cobimetinib. Le cobimetinib est la fraction prédominante dans le plasma. Aucun métabolite oxydatif représentant plus de 10 % de radioactivité circulante totale ou métabolite spécifiquement humain n'a été décelé dans le plasma. Le produit inchangé présent dans les fèces et l'urine représentait respectivement 6,6 % et 1,6 % de la dose administrée, ce qui indique que le cobimetinib est principalement métabolisé et que son élimination rénale est minime. Les données *in vitro* indiquent que le cobimetinib n'est pas un inhibiteur de OAT1, OAT3 ou OCT2.

Élimination

Le cobimetinib et ses métabolites ont été caractérisés dans une étude d'équilibre de masse chez des sujets sains. En moyenne, 94 % de la dose a été récupérée dans les 17 jours. Le cobimetinib a été largement métabolisé et éliminé dans les fèces.

La clairance plasmatique (CL) moyenne du cobimetinib était de 10,7 L/h à la suite de l'administration d'une dose intraveineuse de 2 mg. La CL plasmatique apparente moyenne du cobimetinib était de 13,8 L/h à la suite de l'administration d'une dose orale de 60 mg chez des patients cancéreux. La demi-vie d'élimination moyenne du cobimetinib à la suite d'une administration orale était de 43,6 heures (intervalle : 23,1 à 69,6 heures). Par conséquent, l'élimination complète du cobimetinib de la circulation générale peut prendre jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

Populations particulières

Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, le sexe, la race, l'ethnicité, le score ECOG initial, une insuffisance rénale légère et modérée n'ont pas affecté les propriétés pharmacocinétiques du cobimetinib. L'âge et le poids corporel initiaux ont été identifiés comme des covariables statistiquement significatives respectivement sur la clairance du cobimetinib et le volume de distribution. Cependant, une analyse de sensibilité suggère qu'aucune de ces covariables n'a eu d'impact cliniquement significatif sur l'exposition à l'état d'équilibre.

Sexe

L'exposition au cobimetinib n'a pas varié en fonction du sexe, selon une analyse de pharmacocinétique de population ayant inclus 210 femmes et 277 hommes.

L'exposition au cobimetinib n'a pas varié en fonction de l'âge, selon une analyse de pharmacocinétique de population ayant inclus 133 patients âgés de ≥ 65 ans.

Insuffisants rénaux

Sur la base des données précliniques et de l'étude d'équilibre de masse chez l'homme, le cobimetinib est principalement métabolisé et son élimination rénale est minime. Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été menée chez des patients insuffisants rénaux.

Une analyse de pharmacocinétique de population utilisant des données provenant de 151 patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CLCR] de 60 à moins de 90 mL/min), 48 patients présentant une insuffisance rénale modérée (CLCR de 30 à moins de 60 mL/min) et 286 patients dont la fonction rénale était normale (CLCR supérieure ou égale à 90 mL/min) a montré que la CLCR n'avait pas d'influence significative sur l'exposition au cobimetinib.

Une insuffisance rénale légère à modérée n'influence pas l'exposition au cobimetinib, sur la base de l'analyse de pharmacocinétique de population. Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont limitées.

Insuffisants hépatiques

Les données pharmacocinétiques de cobimetinib ont été évaluées chez 6 sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), 6 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), 6 sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) et 10 sujets sains. Les expositions systémiques au cobimetinib total après une dose unique étaient similaires chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée par rapport aux sujets sains, tandis que les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère présentaient une exposition systémique au cobimetinib total inférieure (le ratio de la moyenne géométrique de l' $AUC_{0-\infty}$ est de 0,69 comparée aux sujets sains) qui n'est pas considérée comme cliniquement significative. Les expositions au cobimetinib libre étaient similaires entre les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale alors que les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère avaient des expositions environ 2 fois plus élevées (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

La dose maximale tolérée (DMT) chez les patients pédiatriques atteints de cancer pour les formulations en comprimé et en suspension a été fixée à respectivement à 0,8 mg/kg/jour et 1,0 mg/kg/jour. La moyenne géométrique (CV%) des expositions à l'état d'équilibre chez les patients pédiatriques à la DMT établie de 1,0 mg/kg/jour (formulation en suspension) était $C_{max,ss}$ 142 ng/mL (79,5%) et $AUC_{0-24,ss}$ 1862 ng.h/mL (87,0%), ce qui est environ 50% inférieur à celle des adultes à une dose de 60 mg une fois par jour.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude du potentiel cancérogène du cobimetinib n'a été menée. Les études standard de la génotoxicité du cobimetinib ont toutes été négatives.

Aucune étude spécifique n'a été menée chez l'animal afin d'évaluer l'effet du cobimetinib sur la fertilité. Lors des études toxicologiques, des modifications dégénératives ont été observées dans les tissus des organes reproducteurs, dont un accroissement de l'apoptose/nécrose dans les corps jaunes et les vésicules séminales, les cellules épithéliales de l'épididyme et du vagin chez le rat et les cellules épithéliales de l'épididyme chez le chien. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

Administré à des rates gestantes, le cobimetinib a induit une mortalité embryonnaire et des malformations fœtales des gros vaisseaux et du crâne à des expositions systémiques similaires à l'exposition humaine à la dose recommandée.

La sécurité cardiovasculaire du cobimetinib en association avec le vemurafenib n'a pas été évaluée *in vivo*.

In vitro, le cobimetinib a induit une inhibition modérée du canal ionique hERG, ($Cl_{50} = 0,5 \mu M$ [266 ng/mL]), qui a été environ 18 fois plus élevée qu'aux concentrations plasmatiques maximales [C_{max}] à la dose de 60 mg prévue pour la commercialisation (C_{max} non liée = 14 ng/mL [0,03 μM]).

Les études de toxicité chez le rat et le chien ont identifié des changements dégénératifs généralement réversibles dans la moelle osseuse, le tractus gastro-intestinal, la peau, le thymus, la glande surrénale, le foie, la rate, les ganglions lymphatiques, les reins, le cœur, l'ovaire, et le vagin à des expositions plasmatiques en dessous des niveaux cliniques efficaces. Les toxicités dose-limitantes consistaient en ulcérations de la peau, exsudats de surface, et acanthosis chez le rat et inflammation active chronique et dégénérescence de l'œsophage associée à des degrés variés de gastro-entéropathie chez le chien.

Dans une étude de toxicité à doses répétées chez le jeune rat, les expositions systémiques au cobimetinib étaient 2 à 11 fois plus élevées au jour 10 après la naissance qu'au jour 38 quand les expositions étaient similaires chez le rat adulte. Chez le jeune rat, l'administration de cobimetinib a entraîné des changements similaires à ceux observés dans les études de toxicité pivotales chez l'adulte, y compris les modifications dégénératives réversibles dans le thymus et le foie, diminution du poids de la rate et de la thyroïde/parathyroïde, élévation du phosphore, de la bilirubine et de la masse de globules rouges et diminution des triglycérides. Le décès est survenu chez de jeunes animaux à une dose (3 mg/kg) qui n'a pas conduit au décès chez les animaux adultes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E460)
Croscarmellose sodique (E468)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc (E553b)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée PVC/PVDC transparente de 21 comprimés.
Chaque boîte contient 63 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 MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1048/001

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

Date de la première autorisation : 20 novembre 2015

Date du dernier renouvellement : 25 juin 2020

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/>.