

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 240 mg de vemurafenib (sous forme de succinate d'acétate d'hypromellose).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

RO5185426 se présente sous forme de comprimé pelliculé ovale de 240 mg, blanc-rosâtre à blanc-orangé, gravé sur une face.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indication thérapeutique

RO5185426 est indiqué dans le traitement des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique, porteurs d'une mutation BRAF V600E et ne pouvant être inclus dans un essai clinique de thérapie ciblée.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par RO5185426 doit être supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

##### Posologie

La posologie recommandée de RO5185426 chez l'adulte est de 960 mg deux fois par jour (correspondant à une dose quotidienne totale de 1920 mg) soit 4 comprimés le matin et 4 comprimés le soir.

##### Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau en dehors des repas, soit 1 heure avant ou 2 heures après chaque repas (matin et soir) en respectant un intervalle d'environ 12 heures entre les prises. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni écrasés.

##### Durée du traitement

Le traitement par RO5185426 doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable (voir tableau 1).

##### Oubli de doses

En cas d'omission d'une dose, celle-ci peut être prise jusqu'à 4 heures avant la dose suivante afin de maintenir le schéma d'administration de deux prises par jour. Les deux doses ne doivent pas être prises en même temps.

##### Ajustements de posologie

Certains effets indésirables symptomatiques peuvent nécessiter l'interruption définitive ou temporaire avec une réduction de la dose de RO5185426. Si nécessaire, une réduction de la posologie par paliers de 240 mg deux fois par jour est recommandée (voir tableau 1).

**Tableau 1 : Critères d'ajustement de dose**

<b>Grades de toxicité (CTC-AE)*</b>	<b>Conduite à tenir</b>
<b>Toxicité de grade 1 ou toxicité de grade 2 tolérable</b>	Maintien du traitement sans changement de posologie.
<b>Toxicité de grade 2 intolérable ou toxicité de grade 3</b>	
1ère apparition	Interruption jusqu'à la résolution (grade ≤1) reprise à la posologie de 720 mg x 2/jour soit 75 % de la posologie initiale.
2ème apparition	Interruption jusqu'à la résolution (grade ≤1) reprise à la posologie de 480 mg x 2/jour soit 50 % de la posologie initiale.
3ème apparition	<b>Arrêt définitif</b>
<b>Toxicité de grade 4</b>	
1ère apparition	Arrêt définitif ou Interruption jusqu'à la résolution (grade ≤1) et reprise à la posologie de 480 mg x 2/jour soit 50 % de la posologie initiale.
2ème apparition	<b>Arrêt définitif</b>

\*Intensité des événements indésirables cliniques évaluée d'après les critères communs de terminologie pour les événements indésirables version 4.0 (CTC-AE) Cf tableau 2

Populations particulières :

#### *Sujets âgés*

Aucun ajustement de dose n'est requis chez les patients de plus de 65 ans.

#### *Insuffisance rénale*

Le vemurafenib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucune donnée n'est donc disponible.

#### *Insuffisance hépatique*

Le vemurafenib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Aucune donnée n'est donc disponible.

#### *Population pédiatrique*

Le vemurafenib n'a pas été étudié chez l'enfant et l'adolescent (< 18 ans). Aucune donnée n'est donc disponible.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Les examens suivants devront être réalisés avant le début du traitement, au cours et à l'issue du traitement par RO5185426 :

1- Avant le début du traitement, il est indispensable de réaliser :

- Une recherche de mutation BRAFV600E effectuée par une plateforme hospitalière de génétique moléculaire des cancers validée par l'Inca
- Un bilan biologique sanguin comprenant: numération formule sanguine, créatinine, ionogramme, transaminases, bilirubine sérique, phosphatases alcalines (dans les 7 jours précédent le début du traitement),
- Un électrocardiogramme,
- Un examen dermatologique complet avec dépistage de carcinome épidermoïde,
- Un examen clinique de dépistage des carcinomes épidermoïdes non cutanés,
- Un scanner thoracique à la recherche de carcinomes épidermoïdes non cutanés,
- Un test sérique de grossesse le cas échéant (dans les 7 jours précédent le début du traitement).

## 2- Pendant le traitement :

- Un bilan sanguin hépatique devra être effectué tous les mois,
- Un électrocardiogramme devra être effectué tous les mois pendant les 3 premiers mois de traitement puis toutes les 12 semaines,
- Un examen dermatologique complet avec dépistage de carcinome épidermoïde ainsi qu'un examen clinique de dépistage des carcinomes épidermoïdes non cutanés devront être réalisés au bout d'un mois de traitement puis toutes les 12 semaines,
- Un scanner thoracique à la recherche de carcinomes épidermoïdes non cutanés sera réalisé tous les 6 mois.

## 3- A l'arrêt du traitement et 4 semaines après l'arrêt, les examens suivants devront être réalisés :

- Un examen dermatologique complet avec dépistage de carcinome épidermoïde,
- Un examen clinique de dépistage des carcinomes épidermoïdes non cutanés,
- Un scanner thoracique à la recherche de carcinomes épidermoïdes non cutanés sera réalisé 4 semaines après l'arrêt du traitement.

### *Carcinome épidermoïde cutané (CEC)*

Des cas de carcinome épidermoïde cutané (incluant des kératoacanthomes et des CEC mixtes sous-type kératoacanthome) ont été rapportés chez environ 25% des patients traités avec du vemurafenib (voir rubrique 4.8). Aussi, un examen dermatologique devra être réalisé avant l'instauration du traitement et puis régulièrement au cours du traitement. Toute lésion suspecte devra être excisée et adressée pour un examen anatomo-pathologique et traitée selon les pratiques locales. Chez les patients qui développent un CEC, il est recommandé de continuer le traitement sans ajustement de dose. Une surveillance doit être poursuivie jusqu'à 6 mois après l'arrêt du vemurafenib ou jusqu'à l'initiation d'un autre traitement anticancéreux.

Les patients devront être informés de la nécessité de signaler l'apparition de tout changement cutané, notamment d'éruption cutanée et d'une photosensibilité, et ils devront être adressés à une consultation spécialisée pour une évaluation plus approfondie, si nécessaire.

### *Carcinome épidermoïde non cutané*

Un examen de la tête et du cou, avec au minimum une inspection visuelle de la muqueuse buccale et une palpation des ganglions lymphatiques, et un scanner du thorax devront être réalisés avant le début du traitement puis régulièrement. Une surveillance doit être poursuivie jusqu'à 6 mois après l'arrêt du vemurafenib ou jusqu'à l'initiation d'un autre traitement anticancéreux.

En cas de résultat suspect, le patient devra être adressé à une consultation spécialisée.

### *Réactions d'hypersensibilité*

Un cas de réaction d'hypersensibilité avec éruption cutanée, fièvre, tremblements et hypotension a été rapporté à l'instauration d'un traitement par RO5185426 à 960 mg deux fois par jour dans le cadre d'un essai clinique (voir rubrique 4.8). Le traitement par RO5185426 doit être arrêté définitivement.

### *Allongement de l'intervalle QT*

Un allongement de l'intervalle QT dose-dépendant a été observé dans un essai non contrôlé de phase II, mené en ouvert, chez des patients atteints de mélanome métastatique ayant été préalablement traités (voir rubrique 4.8). Un allongement de l'intervalle QT peut conduire à une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire y compris torsade de pointe. Le traitement par RO5185426 devrait être évité chez des patients avec un QTc > 500 ms ou ayant un syndrome du QT long congénital, chez les patients ayant une anomalie du bilan électrolytique non corrigée, ou recevant des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT. Dans tous ces cas, le traitement ne devra être débuté qu'avec un avis cardiologique spécialisé et une évaluation du bénéfice attendu au regard des risques encourus.

L'ECG et les électrolytes doivent être contrôlés avant l'initiation du traitement avec RO5185426 puis régulièrement pendant le traitement et à la suite d'un ajustement de dose. Au cours du traitement, si le QTc excède 500 ms ou si la différence par rapport à la valeur mesurée avant le traitement est  $\geq 60$  ms, le traitement par RO5185426 doit être temporairement interrompu ; un avis cardiologique spécialisé doit être pris et une surveillance cardiaque mise en place si nécessaire.

Une évaluation appropriée des électrolytes doit être réalisée et les corrections nécessaires effectuées ; les facteurs de risque cardiaques doivent être contrôlés (par exemple, insuffisance cardiaque congestive, bradyarythmies).

Le traitement ne peut être repris que lorsque le QTc a diminué en dessous de 500 ms et la reprise doit se faire à une dose plus faible (voir Tableau 1). Un arrêt définitif du traitement par RO5185426 est recommandé si après correction des facteurs de risque associés le QTc est > 500 ms et que la différence par rapport à la valeur mesurée avant traitement est > 60 ms.

### Anomalies du bilan hépatique

Une élévation des enzymes hépatiques peut se produire au cours du traitement (voir rubrique 4.8). La fonction hépatique (transaminases, bilirubine et phosphatase alcaline) doit être évaluée avant le traitement puis régulièrement au cours du traitement ou selon indication clinique. Les anomalies du bilan hépatique doivent conduire à une interruption de traitement, un ajustement de posologie ou à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

### Photosensibilité

Des cas de photosensibilité dont certains sévères ont été rapportés au cours des essais cliniques. Les patients ne doivent pas s'exposer au soleil, doivent porter des vêtements couvrants, des lunettes de soleil (minimum catégorie 3) et utiliser un écran solaire ayant un indice de protection maximal à large spectre (UVA/UVB) ainsi qu'un baume pour les lèvres ayant un indice de protection maximal afin d'éviter les coups de soleil pendant la prise du médicament, et pendant au moins 5 jours après l'arrêt de celui-ci.

En cas de photosensibilité de grade 2 intolérable ou plus, une interruption de traitement/adaptation de posologie est recommandée (voir rubrique 4.2).

### Eruption cutanée, arthralgie, fatigue

Des cas d'éruption cutanée, d'arthralgie et de fatigue, légers à sévères ont été rapportés au cours des essais cliniques. En cas d'éruption cutanée, d'arthralgie ou de fatigue de grade 3 ou plus, une interruption de traitement/adaptation de posologie est recommandée (cf rubrique 4.2).

**Tableau 2 : Extrait du Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009**

Effet indésirable	Grade				
	1	2	3	4	5
<b>Arthralgies</b>	Douleur légère	Douleur modérée; limitation de certaines activités de la vie quotidienne telles que : préparer à manger, acheter des habits, utiliser le téléphone, manipuler de l'argent.	Douleur sévère; limitation dans la réalisation des soins quotidiens : se laver, s'habiller, se déshabiller, se nourrir, aller aux toilettes, prendre ses médicaments	-	-
<b>Fatigue</b>	Fatigue améliorée par le repos	Fatigue non améliorée par le repos ; limitation de certaines activités de la vie quotidienne telles que : préparer à manger, acheter des habits, utiliser le téléphone, manipuler de l'argent.	Fatigue non améliorée par le repos; limitation dans la réalisation des soins quotidiens : se laver, s'habiller, se déshabiller, se nourrir, aller aux toilettes, prendre ses médicaments.	-	-
<b>Photosensibilité</b>	Erythème non douloureux et érythème sur moins de 10% de la surface corporelle	Erythème douloureux sur 10 à 30% de la surface corporelle.	Erythème sur plus de 30% de la surface corporelle et érythème avec des phlyctènes; photosensibilité; indication de corticothérapie orale; indication d'analgésiques (i.e. narcotiques ou AINS)	Mise en jeu du pronostic vital; Intervention urgente indiquée.	Décès
<b>Eruption maculopapulaire/ éruption acnéiforme</b>	Papules et /ou pustules sur moins de 10% de la surface corporelle, associées ou pas à d'autres symptômes (prurit, douleur).	Papules et/ou pustules sur 10 – 30% de la surface corporelle, associées ou pas à d'autres symptômes (prurit, douleur) ; avec impact psychologique; limitation de certaines activités de la vie quotidienne telles que : préparer à manger, acheter des habits, utiliser le téléphone, manipuler de l'argent.	Papules et/ou pustules sur plus de 30% de la surface corporelle, associées ou pas à d'autres symptômes (prurit, douleur) ; limitation de certaines activités de la vie quotidienne telles que : préparer à manger, acheter des habits, utiliser le téléphone, manipuler de l'argent; associés à une surinfection traitée par antibiothérapie per os.	Papules et /ou pustules (quelque soit la surface corporelle atteinte) associées ou pas à d'autres symptômes (prurit, douleur) ; associées à une surinfection étendue traitée par antibiothérapie IV; mise en jeu du pronostic vital.	Décès
<b>Transaminases (ALAT/ASAT)</b>	> limite supérieure normale (LSN) et	Elévation asymptomatique > 3 fois LSN et jusqu'à 5 fois la	Elévation supérieure à 5 fois LSN et jusqu'à 20 fois LSN ;	Elévation supérieure à 20 fois	-

Effet indésirable	Grade				
	1	2	3	4	5
	jusqu'à 3 fois LSN.	LSN; élévation >3 LSN avec apparition ou aggravation de fatigue, nausées, vomissements, douleur ou hypersensibilité de l'hypochondre droit, fièvre, éruption cutanée ou éosinophilie.	Elévation supérieure à 5 fois LSN pendant plus de 2 semaines.	LSN.	
<b>Phosphatase alcaline</b>	> limite supérieure normale (LSN) et jusqu'à 2.5 fois LSN.	Elévation > 2.5 fois LSN et jusqu'à 5 fois la LSN.	Elévation supérieure à 5 fois LSN et jusqu'à 20 fois LSN.	Elévation supérieure à 20 fois LSN.	-
<b>Bilirubine</b>	> limite supérieure normale (LSN) et jusqu'à 1.5 fois LSN.	Elévation > 1.5 fois LSN et jusqu'à 3 fois la LSN.	Elévation supérieure à 3 fois LSN et jusqu'à 10 fois LSN .	Elévation supérieure à 10 fois LSN.	Décès

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

##### Effet du RO5185426 sur les substrats du cytochrome P450

Les résultats d'une étude d'interaction médicamenteuse chez des patients atteints d'un mélanome métastatique n'ont pas montré d'interaction de vemurafenib avec le CYP2C19, CYP2D6 et CYP2C9. Toutefois, des interactions ont été observées avec le CYP1A2 et le CYP3A4.

L'inhibition du CYP1A2 a été observée lors d'une utilisation concomitante avec une dose unique de caféine après des administrations répétées de RO5185426 pendant 15 jours. Il en a résulté un rapport AUC<sub>last</sub> caféine/paraxanthine entre les deux périodes de traitement (absence/présence de vemurafenib) de 0,45. Cela a entraîné en moyenne une augmentation de 2,5 fois (au maximum jusqu'à 10 fois) l'exposition [AUC<sub>last</sub>] de la caféine après le traitement par RO5185426.

L'induction du CYP3A4 a été observée lors d'une utilisation concomitante avec une dose unique de midazolam après des administrations répétées de RO5185426 pendant 15 jours. Il en a résulté un rapport AUC<sub>last</sub> midazolam/OH-midazolam entre les deux périodes de traitement (absence/présence de vemurafenib) supérieur à 2. Cela a entraîné en moyenne une diminution de 32% (au maximum jusqu'à 80%) de l'exposition [AUC<sub>last</sub>] du midazolam après le traitement par RO5185426.

RO5185426 peut augmenter l'exposition plasmatique de médicaments principalement métabolisés par le CYP1A2 et diminuer l'exposition plasmatique de médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4. En cas d'administration concomitante, des ajustements de dose de ces médicaments doivent être envisagés en fonction de leur marge thérapeutique.

Lors d'une utilisation concomitante avec une dose unique de warfarine après des administrations répétées de RO5185426 pendant 15 jours, une augmentation de l'exposition à la warfarine (en moyenne 20%) a été observée chez des patients (rubrique 5.2). L'augmentation potentielle de l'exposition à la warfarine, couplée à l'inhibition du CYP2A9 prouvée *in vitro* et au risque de troubles de la coagulation chez les patients ayant une maladie maligne, justifient la prudence lorsque le vemurafenib est co-administré à la warfarine ou d'autres médicaments essentiellement métabolisés par le CYP2C9 qui ont une marge thérapeutique étroite.

##### Effets des médicaments concomitants sur RO5185426

Des études précliniques suggèrent que le métabolisme du CYP3A4 et la glucuronidation sont responsables du faible niveau de métabolisme du vemurafenib.

Il n'existe aucune donnée disponible montrant un effet de forte induction/inhibition de l'activité CYP3A4 sur l'exposition au RO5185426.

#### Effets de RO5185426 sur les systèmes de transport médicamenteux

Des études in vitro ont démontré que le vemurafenib est à la fois un faible substrat et un inhibiteur de la protéine de transport, P-glycoprotéine (P-gp). Les effets du vemurafenib sur les médicaments substrats du P-gp, et les effets des inducteurs et inhibiteurs de P-gp sur l'exposition au vemurafenib ne sont pas connus.

#### Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT dose-dépendant a été observé dans un essai en ouvert chez des patients atteints de mélanome métastatique ayant été préalablement traités.

En conséquence, le traitement par RO5185426 en association avec des agents connus comme ayant un potentiel proarythmique doit être évité.

### **4.6 FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT**

#### *Femmes en âge d'avoir des enfants / Contraception chez les hommes et les femmes*

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de RO5185426 chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer et les hommes ayant une partenaire en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt.

De plus et afin de dépister une éventuelle grossesse, un test sérique de grossesse devra être réalisé dans les 7 jours qui précèdent l'initiation du traitement.

#### *Grossesse*

Les données précliniques ne mettent pas en évidence d'effet tératogène de vemurafenib chez l'embryon/fœtus de rat à des doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour (soit environ 1,7 fois l'exposition chez l'homme sur la base de l'AUC) ou chez le lapin à des doses allant jusqu'à 450 mg/kg/jour (soit environ 0,7 fois l'exposition chez l'homme sur la base de l'AUC). Les concentrations de vemurafenib retrouvées chez le fœtus représentaient 3 à 5 % des concentrations maternelles, ce qui indique que vemurafenib peut traverser la barrière placentaire. Le traitement doit être arrêté en cas de grossesse sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

#### *Allaitement*

En l'absence de donnée sur le passage du vemurafenib dans le lait maternel, l'allaitement doit être arrêté au cours du traitement.

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

L'effet du vemurafenib sur l'aptitude à conduire les véhicules ou à utiliser les machines n'a pas été étudié, Cependant, compte tenu du profil de tolérance, vemurafenib peut provoquer des effets indésirables tels que de la fatigue ou des vertiges pouvant perturber la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Il est recommandé aux patients ayant eu des antécédents de ces effets indésirables pendant le traitement de ne pas conduire de véhicules ou utiliser de machines.

### **4.8 Effets indésirables**

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (>30%) étaient arthralgie, éruption cutanée, réaction de photosensibilité, nausée, fatigue, alopecie et prurit. Les carcinomes épidermoïdes cutanés ont été très fréquemment rapportés et ont été traités le plus souvent par exérèse locale.

Les effets indésirables associés à l'utilisation de RO5185426 rapportés chez des patients atteints de mélanome sont listés dans le tableau 3 ci-dessous par système classe-organe (dictionnaire MedDRA), par ordre de fréquence et de gravité. La terminologie de la classification des effets indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ).

La sécurité du RO5185426 a été évaluée à partir des résultats d'un essai de phase III, randomisé, mené en ouvert chez des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteurs d'une mutation *BRAF V600E* ainsi que d'un essai de phase II, non comparatif, mené chez des patients atteints de mélanome métastatique porteurs d'une mutation *BRAF V600E* après échec d'au moins une ligne de traitement (voir rubrique 5.1). Tous les termes listés sont basés sur le plus haut pourcentage de survenue observé parmi les essais de phase II et III. Dans chaque système classe-organe, les effets indésirables ayant la même fréquence sont présentés en ordre décroissant de gravité et ont été rapportés selon le NCI-CTCAE v4.0 (du Common Terminology Criteria for Adverse Events).

**Tableau 3 : Effets indésirables associés à l'utilisation de RO5185426 observés dans les essais de phase II ou III**

Système Classe-organe	Tout Grade	Grade 3		Grade 4	
	<i>Très fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>
<b>Tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées</b>	Carcinome épidermoïde cutané, Kératose séborrhéique, Papillome cutané	Carcinome épidermoïde cutané	Kératose séborrhéique, Papillome cutané		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Baisse de l'appétit				
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalée, Dysgueusie		Céphalée		
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Toux				
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées, Diarrhée, Vomissement, Constipation	Vomissement, Nausée	Diarrhée		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Kératose actinique, Eruption cutanée, Eruption cutanée maculo-papulaire, Eruption cutanée papulaire, Réaction de photosensibilité, Prurit, Hyperkératose, Erythème, Alopecie, Peau sèche	Eruption cutanée, Eruption cutanée maculo-papulaire, Réaction de photosensibilité, Prurit, Hyperkératose	Eruption cutanée papulaire, Alopecie		
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Arthralgies, Myalgies, Douleur des extrémités, Douleur musculo-squelettique, dorsalgie	Arthralgies	Myalgies, Douleur des extrémités, Douleur musculo-squelettique, Dorsalgie		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fatigue, Pyrexie, Œdème périphérique	Fatigue, Pyrexie	Œdème périphérique		
<b>Investigations</b>	Augmentation des $\gamma$ GT				Augmentation des $\gamma$ GT
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	Coup de soleil				

Effets indésirables cliniquement significatifs rapportés chez moins de 10% des patients traités par RO5185426

Les effets indésirables cliniquement significatifs suivants ont été rapportés chez moins de 10% des patients traités par RO5185426 dans les essais de phase II et III :

- **Affections de la peau et du tissu cutané** : syndrome de Stevens-Johnson, érythème noueux, keratosis pilaris, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire
- **Affections musculosquelettique et systémiques** : arthrite
- **Affections du système nerveux** : neuropathie périphérique, paralysie du septième nerf, vertige
- **Tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées** : carcinome basocellulaire
- **Infections** : folliculite
- **Investigations** : perte de poids
- **Affections oculaires** : occlusion de la veine rétinienne, uvéite
- **Affections vasculaires** : vasculite

#### Anomalies des enzymes hépatiques de grade 3/4

Les anomalies des enzymes hépatiques rapportées au cours de l'étude de phase III sont décrites ci-dessous en fonction de la fréquence de survenue de grade 3 ou 4 par rapport à la baseline.

- Très fréquent :  $\gamma$ GT,
- Fréquent : ALAT, phosphatase alcaline, bilirubine
- Peu fréquent : ASAT

Une augmentation de grade 4 n'a été rapportée que pour les  $\gamma$ GT et les ALAT .

#### Description de certains effets indésirables

##### **Carcinome épidermoïde cutané (CEC)**

Des cas de CEC ont été rapportés chez les patients traités par RO5185426. Dans les études cliniques, l'incidence des CEC était approximativement de 20%. Les lésions excisées ont été revues par un laboratoire indépendant d'anatomo-pathologie. La majorité des cas appartenait à un sous-type histologique kératoacanthome ou CEC mixte sous-type kératoacanthome (52%), qui sont des formes plus bénignes et moins invasives de CEC. La plupart des lésions classées comme « autre forme » (43%) étaient des lésions cutanées bénignes (par exemple verruca vulgaris, kératose actinique, kératose bénigne, kyste/kyste bénin). Ces CEC sont apparus avec une médiane de 7 à 8 semaines après le début du traitement. Environ 33% des patients ont présenté plusieurs CEC, la médiane entre les épisodes était de 6 semaines. Ces lésions ont été le plus souvent traitées par exérèse locale et les patients ont généralement continué le traitement par RO5185426 sans modification de posologie (voir sections 4.2 et 4.4).

##### **Réactions d'hypersensibilité**

Un cas de réaction d'hypersensibilité avec éruption cutanée, fièvre, tremblements et hypotension a été rapporté à l'instauration d'un traitement par RO5185426 à 960 mg deux fois par jour dans le cadre d'un essai clinique. Des symptômes similaires sont apparus après la reprise d'une seule dose de 240 mg de RO5185426. Le traitement a été arrêté définitivement et le patient s'est remis sans séquelle (voir rubrique 4.4).

##### **Allongement de l'intervalle QT**

Dans une sous-étude d'un essai de phase II en ouvert, non contrôlée chez des patients traités par 960 mg de RO5185426 deux fois par jour (NP22657), la lecture centralisée des ECG des 132 patients inclus, a montré une augmentation moyenne du QTc avec un QTc à J1 de 3,3 ms (limite supérieure de l'IC95% : 5ms) et un QTc à J15 de 12,8 ms (limite supérieure de l'IC95% : 14,9 ms). Un allongement du QTc dose-dépendant a été observé dans cette étude. Cet allongement est resté stable après le premier mois de traitement avec une moyenne de 12-15 ms. L'allongement le plus important a été observé pendant les 6 premiers mois avec une moyenne de 15,1 ms (limite supérieure de l'IC95% : 17,7 ms) chez 90 patients. Deux patients (1,5%) ont développé un allongement de l'intervalle QTc avec un QTc > 500 ms (CTC grade 3) et un patient (0,8 %) a présenté un allongement du QTc > 60 ms par rapport à la valeur mesurée avant le traitement.

Selon une modélisation et une simulation de l'allongement de l'intervalle QT, il a été estimé que pour une posologie journalière de 960 mg deux fois par jour, le pourcentage des patients avec un allongement du QTcP > 60 ms serait de 0,05 %. Ce pourcentage augmenterait à 0,2% chez les patients obèses avec un IMC de 45 kg/m<sup>2</sup>. Le pourcentage estimé de patients qui aurait un changement de QTcP > 60 ms par rapport à la valeur mesurée à la baseline était de 0,043% chez les hommes et 0,046% chez les femmes. Le pourcentage estimé de patients avec un intervalle QTcP de plus de 500 ms serait de 0,05% chez les hommes et de 1,1% chez les femmes.

#### Populations particulières

##### **Sujets âgés**

Dans l'étude de phase III, parmi les 336 patients traités avec RO5185426 pour un mélanome métastatique non résecable, 94 patients (28%) avaient  $\geq$  65 ans. Ces patients peuvent avoir un risque plus important d'apparition d'effets indésirables tels que CEC, diminution de l'appétit et troubles cardiaques.

##### **Sexe**

Au cours des études cliniques, les effets indésirables de grade 3 tels que éruption cutanée, arthralgie et photosensibilité étaient plus fréquents chez la femme.

## 4.9 SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote en cas de surdosage en vemurafenib. Les toxicités dose limitantes étaient des éruptions cutanées avec prurit et de la fatigue. En cas de suspicion de surdosage, le traitement doit être interrompu et un traitement symptomatique doit être instauré, si nécessaire.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de protéine kinase

#### *Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques*

Le vemurafenib est une molécule de faible poids moléculaire administrée par voie orale. Il s'agit d'un inhibiteur de la forme activée de l'enzyme sérine-thréonine kinase BRAF. Les mutations dans le gène BRAF induisent une activation constitutive de la protéine BRAF qui est responsable d'une activation constitutive de la voie et d'une prolifération cellulaire en l'absence de facteurs de croissance. En tant qu'inhibiteur puissant et sélectif de la protéine mutée BRAF V600E, le vemurafenib inhibe la voie des MAP kinases. Le meilleur substrat caractérisé de la protéine BRAF est MEK. La phosphorylation de MEK par BRAF conduit à l'activation de la kinase MEK. La protéine kinase MEK phosphorylée phosphoryle à son tour ERK (pERK), et pERK, au travers d'une translocation dans le noyau, induit une activation des facteurs de transcription responsables de la prolifération et de la survie cellulaire.

Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le vemurafenib inhibe fortement la phosphorylation et l'activation de MEK et ERK, inhibant en conséquence la prolifération cellulaire des cellules tumorales exprimant les protéines mutées BRAF V600E.

#### *Efficacité et sécurité clinique*

L'efficacité du vemurafenib a été évaluée chez 336 patients issus de l'essai clinique de phase III (NO25026) et chez 132 patients issus de l'essai de phase II (NP22657).

### **Résultats de l'essai de phase III BRIM3 (NO25026) chez des patients non préalablement traités**

L'essai de phase III multicentrique, international, randomisé, en ouvert, est l'essai pivot pour l'utilisation du vemurafenib dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E.

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit du vemurafenib (960 mg 2 fois par jour) soit de la dacarbazine (1000 mg/m<sup>2</sup> à J1 toutes les 3 semaines).

Au total, 675 patients ont été randomisés dans le bras vemurafenib (n=337) ou dacarbazine (n=338). La randomisation a été stratifiée selon le stade de la maladie, le taux de LDH, le performance status ECOG et la région géographique. Les caractéristiques démographiques ont été bien équilibrées entre les deux bras. Les patients randomisés dans le bras vemurafenib étaient en majorité des hommes (59%) et des caucasiens (99%), leur âge médian était de 56 ans (28% étaient âgés de 65 ans ou plus), tous les patients avaient un ECOG 0 ou 1 et la majorité d'entre eux avaient une maladie stade M1c (66%). Les deux objectifs principaux étaient la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS). Les principaux objectifs secondaires étaient le meilleur taux de réponse (BORR) et la durée de réponse.

Une amélioration statistiquement et cliniquement significative a été observée sur les deux objectifs principaux : survie globale (p<0.0001) et PFS (p<0.0001) (Test de logrank non stratifié). La survie globale a été plus longue avec le vemurafenib par rapport à la dacarbazine avec un hazard ratio de 0,37 (IC95% : 0,26 – 0,55) ce qui représente une diminution du risque de décès de 63% par rapport à la dacarbazine. L'estimation du taux de survie à 6 mois, calculée selon la méthode de Kaplan Meier était de 84% (IC95% : 78 - 89%) pour le vemurafenib et de 64% (IC95%: 56 - 73%) pour la dacarbazine.

**Table 4 Efficacité du RO5185426 (vemurafenib) chez les patients atteints d'un mélanome non préalablement traité porteur de la mutation BRAF V600E**

	vemurafenib (N=336)	dacarbazine (N=336)	Valeur de p <sup>c</sup>
Survie globale*	0,37 (0,26 – 0,55)		<0.0001
Hasard Ratio (IC 95%) <sup>a</sup>			
Taux de survie à 6 mois (IC 95%) <sup>b</sup>	84% (78% - 89%)	64% (56% - 73%)	-
Survie sans progression	0,26 (0,20 – 0,33)		<0.0001
Hasard Ratio (IC 95%) <sup>a</sup>			
Médiane de survie sans progression (mois) (IC 95%) <sup>b</sup>	5,32 (4,86 – 6,57)	1,61 (1,58 - 1,74)	-

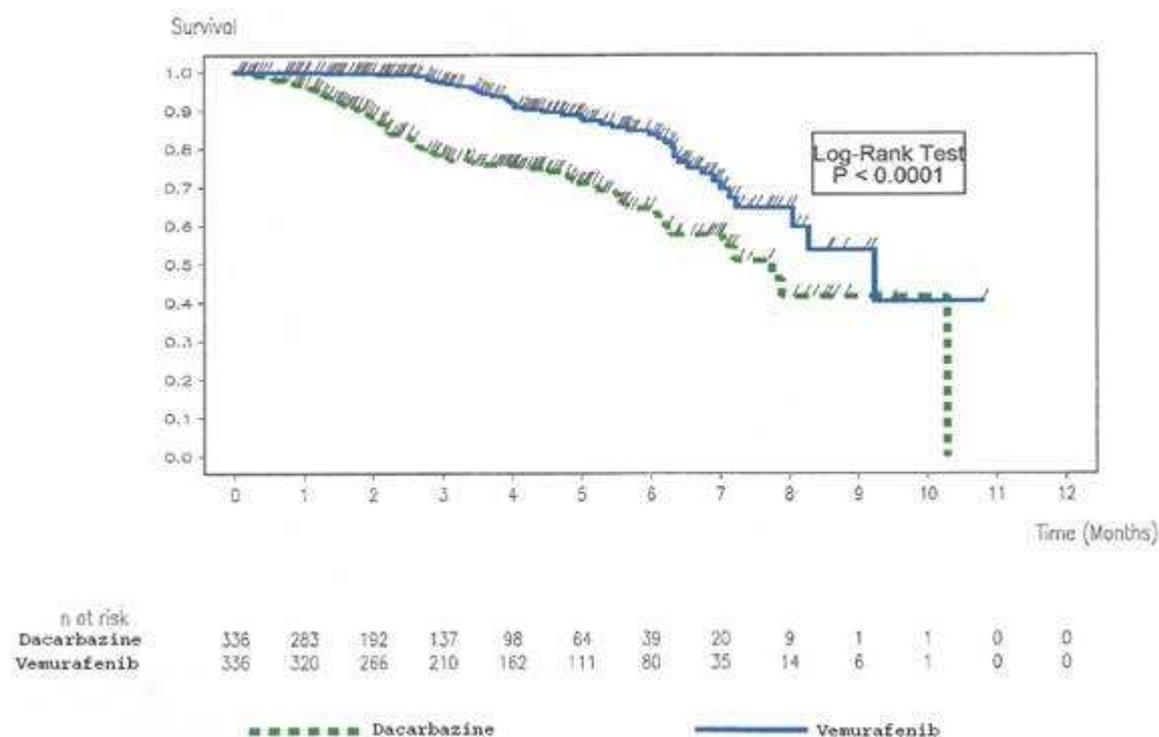
<sup>a</sup> Hazard ratio estimé selon le modèle de Cox model; un hasard ratio inférieur à 1 est en faveur du vemurafenib

<sup>b</sup> Estimation selon la méthode de Kaplan-Meier

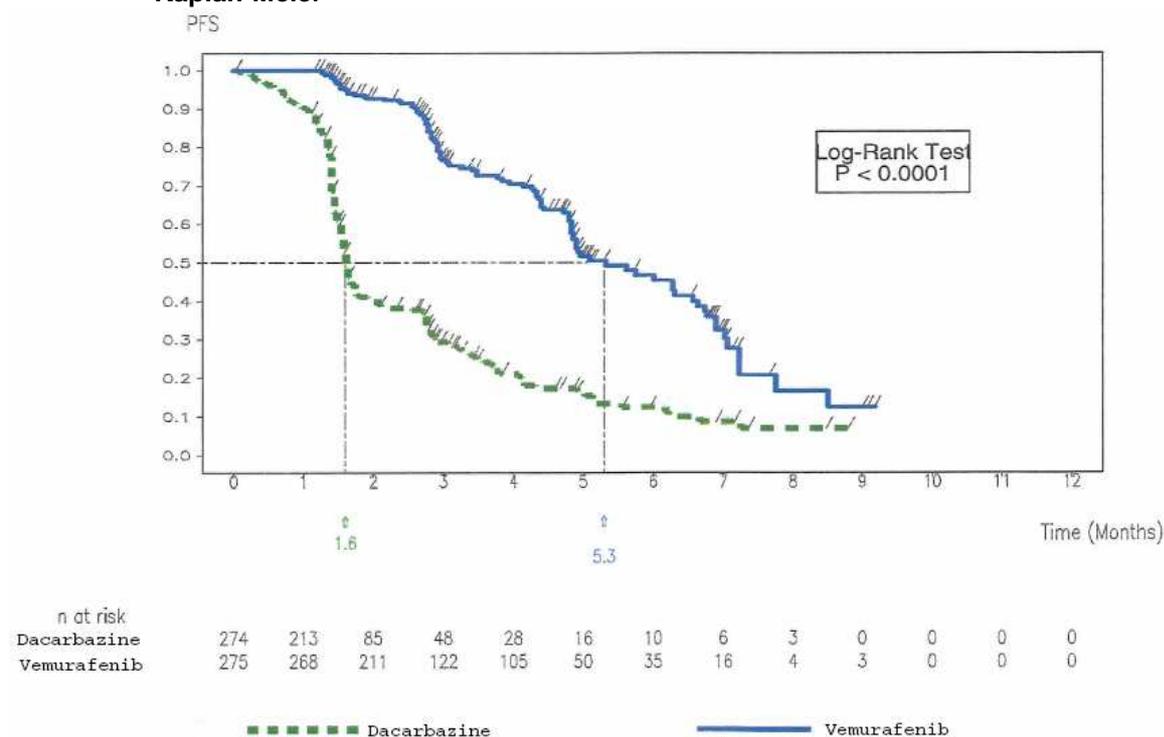
<sup>c</sup> Test de logrank non stratifié

\* Au moment de l'analyse, l'estimation de la médiane de survie globale selon la méthode de Kaplan Meier pour les deux traitements, a été considérée comme non robuste compte tenu du faible nombre de patients en suivi au-delà du septième mois (<10%), selon les recommandations de Pocock. (Pocock et al, Lancet, 2002. 359: 1686-89).

**Figure 1 Survie globale chez des patients non préalablement traités: courbes de Kaplan-Meier**



**Figure 2** Survie sans progression chez des patients non préalablement traités: courbes de Kaplan-Meier



Le pourcentage de patients ayant une amélioration du performance status, d'après l'évaluation faite par le médecin, était plus élevée dans le bras vemurafenib (63,4%) (IC95% : 57% – 69%) par rapport au bras dacarbazine (20,2%) (IC95% : 15% – 26%).

### **Résultats de l'essai de phase II (NP22657) chez des patients en échec d'au moins un traitement préalable**

Il s'agit d'une étude en ouvert, multicentrique, internationale, menée chez 132 patients atteints d'un mélanome métastatique et ayant reçu au moins une ligne de traitement systémique. L'âge médian était de 52 ans dont 19% des patients âgés de plus de 65 ans. La majorité des patients étaient des hommes (61%), caucasiens (99%) et avaient une maladie stade M1c (61%). 49% des patients étaient en échec après au moins deux traitements préalables. La durée médiane de suivi était de 6,87 mois (range 0,6-11,3).

L'objectif principal, le meilleur taux de réponse confirmé (CR+PR) évalué par un comité indépendant, était de 52% (IC95% : 43 - 61%). Le délai médian de réponse était de 1,4 mois avec 75% des réponses survenant à 1,6 mois de traitement. La durée médiane de la réponse, selon le comité indépendant, était de 6,5 mois (IC95% : 5,6 - non atteinte). Une maladie stable, selon les critères RECIST1.1, a été observée chez 30% des patients. La médiane de survie globale n'a pas été atteinte (IC95% : 9.5 - non atteinte) et le taux de survie à 6 mois était de 77% (IC95% 70 – 85%). La médiane de survie sans progression était de 6,1 mois (IC95% : 5,5 – 6,9) et le taux de survie sans progression à 6 mois était de 52% (IC95% : 43 – 61%).

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les paramètres pharmacocinétiques du vemurafenib ont été déterminés en utilisant une analyse non compartimentale de l'étude de phase I et de l'étude de phase III (respectivement, 20 patients après un traitement avec 960 mg de vemurafenib deux fois par jour pendant 15 jours et 204 patients en état d'équilibre à J22).

La moyenne de la Cmax et de la Cmin était environ 60 et 53 ug/mL et la moyenne de l'aire sous la courbe (AUC 0-12h) était de 600 ug\*h/mL.

Une analyse de population PK utilisant les données poolées de 458 patients estimait la médiane de la Cmax, Cmin et AUC à l'état d'équilibre respectivement à 62 µg/mL, 59 µg/mL et 734 µg\*h/mL. La médiane du rapport d'accumulation pour une prise deux fois par jour était estimée à 7,36. La pharmacocinétique de vemurafenib était proportionnelle à la dose pour des doses entre 240 mg et 960 mg deux fois par jour. L'analyse de la population PK confirme que la pharmacocinétique de vemurafenib est linéaire.

### Absorption

RO5185426 (vemurafenib) en comprimés de 240 mg à la posologie de 960 mg deux fois par jour est absorbé après administration orale, avec un Tmax médian d'environ 4 heures. Il a été montré une accumulation de vemurafenib après des prises répétées de 960 mg, deux fois par jour avec une forte variabilité inter-individuelle. Dans une étude de phase II, les concentrations plasmatiques moyennes 4 heures après la prise de vemurafenib passaient de 3,6 ug/mL le premier jour à 49,0 ug/mL à J15 (variance de 5,4 à 118 ug/mL).

A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques moyennes de vemurafenib sont stables (avant et 2-4 heures après la prise matinale) avec un ratio de 1,13. Une variabilité inter-individuelle des concentrations plasmatiques a été observée à l'état d'équilibre indépendamment de réduction de posologie.

Après une administration orale, le taux d'absorption est constant pour la population de patients atteints de mélanome métastatique. Ce taux d'absorption est estimé à  $0,19 \text{ h}^{-1}$  (avec une variabilité inter-individuelle de 101 %).

### Distribution

Le vemurafenib est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines in vitro (>99%). Le volume de distribution est estimé à 91 L (avec une variabilité inter-individuelle de 64,8%).

### Métabolisme

Les proportions relatives de vemurafenib et de ses métabolites ont été déterminées dans une étude de bilan massique. En moyenne, 94 % de la dose de vemurafenib a été retrouvée dans les selles et moins de 1 % dans les urines dans les 18 jours qui ont suivi l'administration. La molécule initiale était la composante principale dans le plasma (95%).

### Excrétion

Chez les patients traités par vemurafenib pour un mélanome métastatique, la clairance de vemurafenib est estimée à 29,3 l/jour (avec une variabilité inter-individuelle de 31,9%). La demi-vie d'élimination médiane de vemurafenib est estimée à 56,9 heures (limites des 5ème et 95ème percentiles : 29,8 – 119,5 heures).

## **Populations particulières**

### ○ Sujets âgés

D'après l'analyse de pharmacocinétique de population, l'âge n'a pas d'impact significatif sur la pharmacocinétique de RO5185426.

### ○ Sexe

Dans l'analyse de la population PK, le sexe était un facteur statistiquement significatif pour expliquer la variabilité inter-individuelle, avec une augmentation de la clairance et du volume de distribution respectivement de 17% et 48% chez l'homme. Toutefois, il a été montré que la différence d'exposition est relativement petite (avec une médiane de AUC<sub>12h</sub> à l'état d'équilibre et C<sub>max</sub> estimés respectivement à 792 µg\*h/ml et 67 µg/ml chez la femme et 696 µg\*h/ml et 63 µg/ml chez l'homme). Cela indique qu'aucune adaptation de posologie n'est nécessaire en fonction du sexe.

### ○ Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de vemurafenib chez des patients ayant une altération de la fonction rénale n'a pas été étudiée.

### ○ Insuffisance hépatique

Selon les données précliniques et une étude de bilan massique chez l'homme, le vemurafenib est principalement éliminé par voie hépatique. La pharmacocinétique de vemurafenib chez des patients ayant une altération de la fonction hépatique n'a pas été étudiée.

### ○ Population pédiatrique

La pharmacocinétique de vemurafenib n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Le profil de sécurité préclinique de RO5185426 a été évalué chez le rat, le chien et le lapin.

Les études de toxicité par administration répétée chez le chien ont permis d'identifier les organes cibles comme étant le foie et la moelle osseuse. Dans une étude de 13 semaines réalisée chez le chien, des effets toxiques réversibles sur le foie (nécrose et dégénérescence hépatocellulaire) ont été observés à des expositions inférieures à l'exposition prévue chez l'homme (sur la base des comparaisons des AUC).

Dans une étude de 39 semaines arrêtée prématurément (administration 2 fois par jour), une nécrose focale a été observée dans la moelle osseuse d'un chien à des expositions similaires à celle prévue chez l'homme (sur la base des comparaisons des AUC).

Une phototoxicité a été mise en évidence, in vitro, sur des cultures de fibroblastes murins après irradiation par UVA. Cependant, celle-ci n'a pas été observée in vivo dans une étude réalisée chez le rat.

Aucune étude spécifique avec du RO5185426 n'a été conduite chez l'animal pour évaluer l'effet sur la fertilité. Toutefois, dans les études de toxicité à doses répétées, aucun effet histopathologique n'a été observé sur les organes reproducteurs mâles et femelles de rats à des doses allant jusqu'à 450 mg/kg/jour (environ 1,4 fois l'exposition prévue chez l'homme sur la base de l'AUC) et chez des chiens à des doses allant jusqu'à 450 mg/kg/jour (environ 0,4 fois l'exposition prévue chez l'homme sur la base de l'AUC).

Aucun signe de génotoxicité n'a été identifié dans les essais réalisés in vitro (test d'Ames, test d'aberration chromosomique sur lymphocyte humain) ni dans l'essai du micronoyau réalisé in vivo sur moelle osseuse de rat avec du vemurafenib.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec du vemurafenib.

Une inhibition du CYP2C9 a été observée in vitro avec vemurafenib (IC50 de 5,9 µM).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Noyau du comprimé : croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé : alcool de polyvinyl, dioxyde de titane, macrogol 3350, talc, Oxyde de fer rouge.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

24 mois

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C .

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en plastique (polyéthylène) contenant 120 comprimés pelliculés. Bouchon en plastique avec dessiccant intégré et avec une sécurité enfant.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION**

ROCHE  
30, cours de l'Île Seguin  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION**

589 294-8

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

12 avril 2011

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

---

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.