SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE ONCOLIEN®

Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

ENCORAFENIB - BRAFTOVI - Encorafenib®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Inhibiteur de kinases : inhibiteur de RAF	50 mg 75 mg	

Indications AMM

- **Mélanome** non résécable ou métastatique en association au binimetinib chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600
- **Cancer colorectal métastatique** chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E en association au cétuximab et ayant reçu une ligne de traitement antérieure

D'autres indications Hors AMM peuvent parfois être proposées

Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors des repas	
En continu	

- Posologie :
  - Mélanome : 4**50 mg (6 x 75 mg) x 1 / jour** en association au binimetinib.
  - Cancer colorectal : **300 mg (4 x 75 mg) x 1 / jour**, en association au cetuximab
- Adaptations de doses possibles jusqu'à 100 mg x 1 / jour (mélanome) et 150 mg x1/jour (cancer colorectal) en fonction de la tolérance ou en cas d'insuffisance hépatique. En cas d'arrêt temporaire du binimétinib, la dose d'encorafénib doit être réduite à 300 mg 1 x / jour
- En cas d'oubli : prendre la dose si retard < 12h
- En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire mais attendre la prise suivante
- Gélules **à avaler entières**, avec un verre d'eau. Pour les patients incapables d'avaler, les gélules de Braftovi peuvent être ouvertes et le contenu dispersé dans une petite quantité (environ 20 ml) de compote de pommes et prises immédiatement.
- Gélules à prendre **à heure fixe,** pendant ou en dehors des repas
- Conservation < 25 °C, ne pas déconditionner les gélules dans un pilulier.

Conditions de prescription et délivrance

Disponible en **pharmacie de ville**

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Affections gastro-intestinales			
Diarrhées	TRES FREQUENT	1 à 4	Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques.
Nausées, Vomissement	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.
Douleurs abdominales	TRES FREQUENT	1 à 3	
Constipation	TRES FREQUENT	1 à 2	Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs.
Colite	FREQUENT		
Baisse de l'appétit	TRES FREQUENT		
Troubles oculaires			
Trouble de la vision	TRES FREQUENT	1 à 3	Réversible à l'arrêt du traitement
Décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR)	TRES FREQUENT		Examen ophtalmologique si troubles persistants. Adaptation posologique possible
Uvéite	FREQUENT	1 à 3	Réversible à l'arrêt du traitement
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Arthralgies, troubles musculaires/myalgies, dorsalgie, douleurs aux extrémités	TRES FREQUENT		Prescription possible d'antalgique. Eviter la prise d'anti-inflammatoires
Rhabdomyolyse	PEU FREQUENT	1 à 4	**En association avec le binimetinib.** Surveillance régulière des CPK. Hydratation abondante.
Troubles généraux			
Fatigue	TRES FREQUENT		Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager
Fièvre	TRES FREQUENT		Surveillance de la température. Consultation médicale si T° > 38,5°C
Affection de la peau et du tissu sous-cutané			
Carcinome épidermoïde cutané, Papillome cutané, Nouveau mélanome primitif, Carcinome basocellulaire	FREQUENT		Evaluation dermatologique avant le traitement. Surveillance par un examen cutané tous les 2 mois jusqu'à 6 mois après l'arrêt.
Hyperkératose, rash, sécheresse cutanée, prurit, alopécie, érythème, hyperpigmentation cutanée	TRES FREQUENT	1 à 4	Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total.
Dermatite acnéiforme	TRES FREQUENT	1 à 2	**En association avec le cetuximab**

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Erythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP)	TRES FREQUENT	1 à 3	Utilisation d'un agent hydratant et/ou de crèmes cicatrisantes sur les mains et pieds. Prescription possible de crèmes kératolytique à l'urée ou à l'acide salicylique dans les formes hyperkératosiques. Prescription possible de dermocorticoïdes dans les formes inflammatoires Utilisation possible de semelles orthopédiques +/- orthèses siliconées
Panniculite, photosensibilité	FREQUENT	1 à 2	
Hématologiques			
Anémie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la NFS régulière
Réactions allergiques et cutanées			
Hypersensibilité	FREQUENT		
TROUBLES DU SYSTEME NERVEUX			
Neuropathies périphériques	TRES FREQUENT		Prescription possible d'antiépileptiques ou d'antidépresseurs.
Sensations vertigineuses	TRES FREQUENT		
Céphalées	TRES FREQUENT	1 à 2	Prescription d'antalgiques possible. Eviter la prise d'anti-inflammatoires.
Dysgueusie	TRES FREQUENT		Alimentation tiède ou froid, ustensile de cuisine métallique à éviter
Insomnies	TRES FREQUENT		
Parésie faciale	FREQUENT	1 à 3	
TROUBLES CARDIOVASCULAIRE			
Allongement espace QTc	RARE		Surveillance ECG et ionogramme sanguin dont kaliémie Adaptation posologique et/ou arrêt temporaire ou définitif du traitement selon durée +/- 60 ms d'un allongement QTcF > 500 ms
Dysfonction ventriculaire gauche (DVG)	FREQUENT		Surveillance FEVG régulière
Tachycardie supraventriculaire	TRES FREQUENT		
Hémorragie	TRES FREQUENT	1 à 4	Prudence en cas d'utilisation concomitante d'un traitement anticoagulant et antiplaquettaire
Hypertension artérielle	TRES FREQUENT	1 À 4	**En association avec le binimetinib.** Mesure quotidienne de la tension après 20 min de repos. Mesure hebdomadaire puis mensuel au-delà du 1er mois. Consultation médicale si - PAS > 140 ou PAD > 90 après plusieurs mesures répétées - PAS > 160 ou PAD > 100 - hypertension symptomatique Prescription d'un antihypertenseur possible. Adaptation posologique ou arrêt du traitement possible.
Maladie thromboembolique veineuse (MTEV)	FREQUENT	1 À 4	**En association avec le binimetinib** Interruption si Grade 3-4, reprise à dose réduite si amélioration ou arrêt définitif sans améliorations
Rénal			

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Insuffisance rénale	FREQUENT	1 à 4	Surveillance mensuelle de la clairance de la créatinine
Affection hépatobiliaire			
CPK	TRES FREQUENT	1 à 4	En association avec le binimetinib. Surveillance mensuelle. Délai médian d'apparition : 3 mois.
Enzymes hépatiques : GGT, transaminases	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 à 4	Enzymes hépatiques : GGT, transaminases
Amylase, lipase	TRES FREQUENT	1 à 3	Surveillance par un bilan pancréatique

Populations particulières et recommandations

Insuffisance hépatique : Métabolisation hépatique importante. Adaptation posologique à 300 mg x1/jour en cas d'insuffisance hépatique légère. Surveillance clinique renforcée en cas d'insuffisance hépatique. En l'absence de données, non recommandé en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Insuffisance rénale : Elimination rénale mineure. Aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. En l'absence de données, prudence en cas d'insuffisance rénale sévère.

Patients âgés : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients âgés de 65 ans et plus. En association avec le cetuximab, certains effets indésirables étaient significativement plus fréquents (anémie, asthénie, baisse de l'appétit et dyspnée)

Bilan biologique

NFS, bilan hépatique, rénal (ionogramme mensuels) et pancréatique

Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les hommes et les femmes pendant le traitement. Allaitement contre-indiqué

Surveillance clinique

bilan cardiaque : FEVG et ECG (à l'instauration, 1 mois puis trimestriel), symptômes visuels (apparition ou l'aggravation de troubles de la vision), dermatologique (examen cutané tous les 2 mois), oncologique (recherche de tumeurs associées à l'activation du gène RAS)

Métabolismes et transporteurs

	2C19	2D6	3A4/5	P-gp	1A2	2B6	2C9	UGT1A1	2C8	BCRP	OCT1	OATP1B1
Substrat												
Inducteur			!		!	!	!					
Inhibiteur			!		!	!	!					

	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré
!	Compte-tenu du double profil du DCI ENCORAFENIB (inhibiteur ou inducteur selon la littérature), l'impact sur le médicament « substrat » doit être évalué avec précaution, en particulier si l'index thérapeutique du substrat est étroit. Un suivi thérapeutique pharmacologique du substrat peut être recommandé s'il existe.

Interactions médicamenteuses majeures

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

- Avec les inhibiteurs du CYP3A4 : **augmentation des concentrations plasmatiques de l'encorafenib pouvant majorer les effets indésirables**

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil **Antifongiques azolés** : fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc. **Antibiotiques macrolides :** clarithromycine, télithromycine, etc. (sauf spiramycine) **Antirétroviraux** inhibiteurs de protéase : ritonavir, lopinavir/ritonavir, etc. **Autres :** Cimétidine	**Conseil(s) :** Exposition x 2 voire 3. Association déconseillée avec les inhibiteurs puissants. Surveillance clinique en cas d'association. Adaptations recommandées : • Réduction 2/3 de la dose si inhibiteurs puissants • Réduction 1/2 de la dose si inhibiteurs modérés

- Avec les inducteurs du CYP3A4 : **diminution des concentrations plasmatiques de l'encorafenib pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone **Antibiotiques** : rifampicine, rifabutine **Autres:** efavirenz, bosentan, dexamethasone (usage systémique)	**Conseil(s) :** Aucune étude clinique. Réduction de l'exposition probable. Surveillance clinique en cas d'association.

- Avec les inhibiteurs / inducteur P-gp : **interaction probablement non cliniquement pertinente**

EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

- Substrats du CYP : **diminution ou augmentation des concentrations plasmatiques du substrat**

[Substrats 3A4] **Antihypertenseurs et antiarythmiques** : amiodarone, diltiazem, verapamil **AVK** : warfarine, fluindione, acenocoumarol **Immunosuppresseurs** : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus **Antirétroviraux :** atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir Carbamazepine, clozapine, alprazolam, amitriptiptyline, colchicine, cortisol, fentanyl, méthadone, prasugrel, ticagrelor, simvastatine	**Conseil(s) :** Précaution en cas d'association

[Substrats UGT1A1] irinotecan, raltegravir, atorvastatine, dolutégravir	**Conseil(s) :** Précaution en cas d'association A noter que l'irinotecan est fréquemment utilisé dans l'indication cancer colorectal métastatique en association avec le cétuximab et que les études cliniques conduites n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la toxicité de l'irinotecan en présence d'encorafénib.

binimétinib	**Conseil(s) :** Aucune modification de l'exposition au binimétinib (substrat UGT1A1)

- Substrats de transporteurs : **augmentation des concentrations plasmatiques des substrats, pouvant majorer leurs effets indésirables**

[Substrats OAT1, OAT3, OCT2] pénicilline, furosémide	**Conseil(s) :** Précaution en cas d'association

[Substrats OATP1B1, OATP1B3, OCT1]
bosentan, ézétimibe, glibenclamide, repaglinide, valsartan et statines

Précaution en cas d'association Pour rosuvastatine : augmentation de l'exposition > 2	**Conseil(s) :**

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

[Substrats BCRP] **anticancéreux :** methotrexate, mitoxantrone, imatinib, irinotecan, lapatinib, topotecan rosuvastatine, sulfasalazine	**Conseil(s) :** Précaution en cas d'association

[Substrats P-gp] **Cardiovasculaires** : digoxine, amiodarone, rivaroxaban, dabigatran **Antirétroviraux :** saquinavir, maraviroc **Immunodépresseurs** : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus Loperamide à haute dose, ondansetron	**Conseil(s) :** Précaution en cas d'association

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

Inhibiteur du CYP 3A4 : : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Ginseng, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Inducteur du CYP 3A4 : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

Inhibiteur du P-gp : Pamplemousse, Pomelo, Thé

Pouvant majorer une hémorragie : : Ail, Angélique de Chine, Arnica, Bardane, Boldo, Bourrache, Café, camomille, Cannelle, Cassis, Chia, Curcuma, Céleri, Fennugrec, Ginkgo Biloba, Griffe de chat, Harpagophytum, Kava, Lavande, Lin, Maté, Onagre, Pélargonium, Piment de Cayenne, Quinine Rouge, Reine des Prés, Romarin, réglisse, Safran, Sauge, Saule, Séné, Thé, Trèfle Rouge, huiles de poisson, vitamine E

Pouvant majorer une hépatotoxicité : Actée à grappes, Boldo, Cannelier de Chine, Chardon à glu, Créosotier, Eupatoire perfoliée, Germandrée petit chêne, Grande consoude, Hoffe, Impila, Jin Bu Huan, Kava, Menthe pouliot, Palmier de Floride Pelargonium, Persil, Petit Houx, Polygonum multiflorum, Prêle, Scutellaire latériflore, Thé, Tusanqi, Tussilage, levure rouge de riz

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com