



MÉCANISME D’ACTION ET INDICATIONS AMM¹

- Thérapie ciblée : **inhibiteur de la protéine kinase de RAF** qui intervient dans la prolifération cellulaire des cellules tumorales exprimant différentes formes de **BRAF mutée**
- Indications : traitement des patients adultes atteints de :
 - mélanome non résecable ou métastatique porteur d’une mutation BRAF V600**, en **association au binimetinib**
 - cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d’une mutation BRAF V600E**, ayant reçu un traitement systémique antérieur, en **association au cetuximab**

ITK
BRAF mutée

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹



- Gélules dosées à :
 - 50 mg** : coiffe orange et corps couleur chair, avec un « A » stylisé sur la coiffe et « LGX 50 mg » sur le corps
 - 75 mg** : coiffe couleur chair et corps blanc, avec un « A » stylisé sur la coiffe et « LGX 75 mg » sur le corps
- Boîte de 28 gélules (50 mg) ou 42 gélules (75 mg)
- Conservation à température ambiante
- Ne pas déconditionner dans un pilulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d’oncologie médicale et de cancérologie.
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville



POSITOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE ¹

Posologies usuelles recommandées :

- Mélanome : **450 mg/jour** (6 gélules de 75 mg), **1 prise/jour**, en association au binimetinib
 - Cancer colorectal : **300 mg/jour** (4 gélules de 75 mg) **1 prise/jour**, en association au cetuximab
- Traitement en continu, poursuivi jusqu’à progression de la maladie ou en cas d’apparition d’une toxicité inacceptable.

Adaptations possibles (voir § 4.2 RCP) : réduction de dose et/ou interruption du traitement selon la tolérance

- Mélanome : paliers de réduction de dose à 300 mg/jour puis 225 mg/jour. En cas d’interruption du binimetinib, réduction de dose de l’encorafenib à 300 mg/jour. Arrêt de l’encorafenib si arrêt définitif du binimetinib, et inversement.
- CCR : paliers de réduction de dose à 225 mg/jour puis 150 mg/jour. Arrêt de l’encorafenib si arrêt définitif du cetuximab, et inversement.



- IR **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique
- IR **sévère** : précaution



- IH **légère** : réduction à 300 mg/jour
- IH **modérée** ou **sévère** : non recommandé

Modalités de prise : 1 prise/jour

à heure fixe, pendant ou en dehors des repas

- En cas d’oubli d’une prise de moins de 12 h** : prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l’heure habituelle. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- En cas d’oubli d’une prise de plus de 12 h** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l’heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l’heure habituelle, sans le doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

- | | |
|------------------------------------|---|
| ◆ Fonction hépatique | ⇒ Suivi biologique mensuel pendant les 6 premiers mois de traitement, puis si cliniquement indiqué. |
| ◆ Fonction cardiaque | ⇒ - ECG un mois après le début du traitement, puis tous les 3 mois environ (ou plus fréquemment si cliniquement indiqué). Contrôle des facteurs de risque d’allongement du QT (hypok ⁺ /Mg ²⁺ ...) |
| - Allongement QT | ⇒ - Evaluation FEVG par échocardiographie ou scintigraphie myocardique (MUGA) un mois après le début du traitement, puis tous les 3 mois environ (ou plus fréquemment si cliniquement indiqué) |
| - Dysfonction ventriculaire gauche | |
| ◆ Dermatologique | ⇒ Examen clinique tous les 2 mois pendant le traitement et jusqu’à 6 mois maximum après l’arrêt. |
| ◆ Nouvelles tumeurs primitives | ⇒ Examen clinique de la tête et du cou, scanner thoraco-abdominal, examen de la région anale et pelvienne (femmes) et NFS complète au cours et à la fin du traitement. |
| ◆ Ophtalmologique | ⇒ Evaluation des symptômes visuels à chaque visite médicale |
| ◆ Contraception | ⇒ Femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après la dernière prise. Risque d’inefficacité des contraceptifs hormonaux, utiliser une méthode de contraception alternative ou supplémentaire telle qu’une méthode barrière. |
| ◆ Grossesse/Allaitement | ⇒ Traitement non recommandé pendant la grossesse ; interrompre l’allaitement pendant le traitement. |

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Association déconseillée	Inhibiteurs puissants du CYP3A4 <i>Inhibiteurs de protéase, pamplemousse, posaconazole...</i>	↗ Concentration (C°) plasmatique d'encorafenib (toxicité) → Surveillance si association inévitable
	Inducteurs du CYP3A4 <i>Carbamazépine, millepertuis, phénytoïne, rifampicine...</i>	↘ C° plasmatique d'encorafenib (inefficacité) → Surveillance si association inévitable
Précaution d'emploi	Inhibiteurs modérés du CYP 3A4 <i>Amiodarone, diltiazem, érythromycine, imatinib...</i>	↗ C° plasmatique d'encorafenib (toxicité) → Surveillance si association inévitable
	Substrats du CYP 3A4 <i>Avanafil, buspiron, contraceptifs hormonaux, darunavir, évérolimus, midazolam, simvastatine, tacrolimus...</i>	Risque de ↘ ou ↗ C° plasmatique des substrats → Risque de perte d'efficacité des substrats tels que les contraceptifs hormonaux
	Substrats de l'UGT1A1 <i>Atorvastatine, dolutégravir, raltégravir...</i>	Risque de ↗ C° plasmatique des substrats
	Substrats des transporteurs OAT1/3 et OCT2 <i>(furosémide, pénicilline...), OATP1B1/ 3 et OCT1</i> <i>(atorvastatine, bosentan...), de la BCRP (méthotrexate, rosvastatine...) et de la P-gp (posaconazole...)</i>	Risque de ↗ C° plasmatique des substrats
A prendre en compte	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

BCRP : protéine de résistance du cancer du sein ; OAT : transporteur d'anion organique ; OCT : transporteur de cation organique ; P-gp : glycoprotéine-P



Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
Affections cardiaques	
Allongement QT	Surveillance régulière du ionogramme sanguin (K+, Mg2+ et Ca2+ corrigée), en particulier si facteur de risque d'hypokaliémie (diarrhée, vomissements, diurétique hypokaliémiant coprescrit...). Correction des déséquilibres électrolytiques. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 3</u> (QTc ≥ 501 ms sur au moins 2 ECG différents et allongement ≤ 60 ms par rapport à la valeur avant traitement ; voir § 4.2 du RCP). Conseils hygiéno-diététiques en cas de palpitations (voir fiche patient).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Prurit, rash, sécheresse cutanée	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement antiprurigineux à usage local (dermocorticoïde) ± antihistaminique par voie orale. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (prurit intense ou étendu, intermittent, lésions de grattage, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne, nécessitant un traitement oral ; sécheresse couvrant 10-30% de la surface corporelle et associée avec un érythème ou un prurit ; voir § 4.2 du RCP).
Syndrome mains-pieds	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement selon les formes (modérée, hyperkératosique ou inflammatoire ; voir fiche d'aide à la prise en charge du syndrome mains-pieds ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (modifications cutanées type exfoliation, bulles, saignement ou hyperkératose, avec douleur, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne , cf.RCP)
Affections du système nerveux	
Neuropathies périphériques, paresthésies	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance adaptée. Traitement symptomatique par antalgique ± antiépileptique ± antidépresseur. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP).
Affections gastro-intestinales	
Effets digestifs : constipation, diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de constipation : traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récives). Surveillance du transit. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP). En cas de diarrhée : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (augmentation de 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre). En cas de nausées/vomissements : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (≥ 3-5 vomissements/j, ↘ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition ; voir § 4.2 du RCP).
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Arthralgie, myalgie	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement symptomatique selon sévérité (antalgique par voie orale ± usage local). En cas de courbatures , masser la zone douloureuse avec une crème antalgique chauffante ; possibilité d'associer un antalgique par voie orale. En cas de contractures/crampes , masser la zone douloureuse avec une crème myorelaxante ; possibilité d'associer un décontractant musculaire par voie orale. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP).
Affections vasculaires	
Hémorragie, ecchymoses	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et biologique. Avis médical en cas de saignement important. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (symptômes modérés ; nécessitant un traitement médical ; voir § 4.2 du RCP).



D'autres EI peuvent survenir : alopécie, anémie, céphalée, dysgueusie, fatigue, fièvre, hypertension artérielle, insomnie, troubles visuels, tumeurs cutanées et non cutanées... (liste non exhaustive, voir RCP)
Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question
Voir la « fiche patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 13/12/2023) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 08/2023](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omeditbretagne.fr](#) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](#)