

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrMEKINIST<sup>MD</sup>**

Comprimés de tramétinib

0,5 mg et 2 mg

Code ATC : L01XE23  
Inhibiteur de protéine kinase

Novartis Pharma Canada inc.  
385, boul. Bouchard  
Dorval, Québec H9S 1A9

Date de révision :  
5 avril 2019

Numéro de contrôle : 223527

MEKINIST est une marque déposée.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA</b>	
<b>SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	18
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	37
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	38
SURDOSAGE .....	41
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	42
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	46
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	46
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>48</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	48
ESSAIS CLINIQUES .....	49
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	66
PHARMACOLOGIE DE L'INNOCUITÉ.....	67
TOXICOLOGIE .....	67
RÉFÉRENCES .....	72
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>73</b>

# PrMEKINIST<sup>MD</sup>

Comprimés de tramétinib

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Orale	Comprimés à 0,5 mg et 2 mg	Aucun  <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

#### **Mélanome métastatique ou inopérable**

MEKINIST (tramétinib) est indiqué en monothérapie, ou en association avec le dabrafénib, pour le traitement du mélanome métastatique ou inopérable exprimant une mutation V600 du gène *BRAF*.

- Peu de données cliniques étayent l'efficacité de MEKINIST en monothérapie chez les porteurs de la mutation V600K du gène *BRAF*, et ceux-ci ont été moins nombreux à répondre au traitement que les porteurs de la mutation V600E (voir la PARTIE II, sous la rubrique ESSAIS CLINIQUES). On ne dispose pas de données cliniques sur l'emploi de MEKINIST en présence d'autres mutations V600 moins courantes du gène *BRAF*.
- MEKINIST ne doit pas être utilisé en monothérapie chez les patients dont les tumeurs avaient évolué durant un traitement antérieur visant à inhiber le gène *BRAF* aberrant (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et la PARTIE II, sous la rubrique ESSAIS CLINIQUES).
- Aucune étude clinique n'a comparé MEKINIST en monothérapie à un inhibiteur du gène *BRAF* auprès de patients atteints d'un mélanome métastatique ou inopérable (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

- L'association de MEKINIST et du dabrafénib n'est pas recommandée chez les patients dont les tumeurs avaient évolué durant un traitement antérieur par un inhibiteur du gène *BRAF* en raison de son efficacité limitée chez les patients dont les tumeurs ont évolué durant l'emploi du dabrafénib en monothérapie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Traitement adjuvant du mélanome**

MEKINIST (tramétinib) en association avec le dabrafénib est indiqué pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome exprimant une mutation V600 du gène *BRAF* et d'une atteinte ganglionnaire à la suite d'une résection complète.

- Cette indication repose sur la survie sans récurrence (SSR) mise en évidence dans le cadre d'une étude de phase III à répartition aléatoire et contrôlée par placebo. Les bienfaits du traitement sur le plan de la SG n'ont pas été confirmés (voir la section ESSAIS CLINIQUES).
- Les données cliniques étayant l'efficacité de MEKINIST en association avec le dabrafénib n'ont été obtenues que chez des porteurs d'une mutation V600E ou V600K du gène *BRAF*. On ne dispose d'aucune donnée clinique sur les autres mutations V600 moins courantes de ce gène.

### **Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique**

MEKINIST (tramétinib) est indiqué en association avec le dabrafénib pour le traitement des patients atteints du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique exprimant une mutation V600 du gène *BRAF*.

- L'efficacité est fondée sur le taux de réponse globale (TRG). L'allongement de la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et l'amélioration de la qualité de vie n'ont pas été démontrés (voir PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES).
- Les données cliniques appuyant l'efficacité de MEKINIST administré en association avec le dabrafénib sont limitées aux patients porteurs d'une mutation V600E du gène *BRAF*.

La mutation V600 du gène *BRAF* exprimée par les tumeurs du mélanome et du CPNPC doit être détectée au moyen d'un test validé.

Lorsque MEKINIST est employé en association avec le dabrafénib, consulter aussi la monographie du dabrafénib.

### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'efficacité de MEKINIST entre les patients âgés d'au moins 65 ans et les patients plus jeunes. Toutefois, les réductions de doses, de même que les arrêts temporaires et définitifs du traitement par MEKINIST, ont été plus fréquents chez les patients âgés traités contre un mélanome inopérable ou métastatique (voir la section MISES EN GARDE ET

PRÉCAUTIONS, Populations particulières et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de MEKINIST n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières). Lors d'études de toxicologie effectuées sur des rats, on a observé une croissance réduite des os, une dystrophie cornéenne et un retard de la maturation sexuelle (voir la PARTIE II, sous la rubrique TOXICOLOGIE). L'emploi de MEKINIST n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

### **CONTRE-INDICATIONS**

MEKINIST est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité au tramétinib ou à l'un des composants de la préparation ou du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Lorsque MEKINIST est employé en association avec le dabrafénib, **consulter également la monographie du dabrafénib** pour connaître les mises en garde et les précautions importantes associées au dabrafénib concernant des tumeurs secondaires, des états fébriles non infectieux, de la baisse d'efficacité des contraceptifs oraux, des anomalies valvulaires, de l'allongement de l'intervalle QTc, de l'hyperglycémie, de la pancréatite, de l'uvéite, des effets sur la fertilité masculine, de l'insuffisance rénale, de la tératogénicité et de l'emploi du dabrafénib chez l'enfant, la personne âgée, le patient atteint d'insuffisance hépatique modérée ou sévère et le patient atteint d'insuffisance rénale sévère.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

Les comprimés MEKINIST doivent être prescrits par un médecin expérimenté dans l'administration d'agents antinéoplasiques.

Les effets indésirables importants énumérés ci-dessous sont survenus pendant les essais cliniques sur MEKINIST.

- Dysfonctionnement ventriculaire gauche (voir la section Système cardiovasculaire ci-dessous)
- Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et occlusion veineuse rétinienne (voir la section Ophtalmologie ci-dessous)
- Pneumopathie interstitielle (voir la section Appareil respiratoire ci-dessous)
- Manifestations de toxicité cutanée, dont des cas graves (voir la section Peau ci-

dessous)

- Thromboembolie veineuse (voir la section Système cardiovasculaire ci-dessous)
- Hémorragies graves (voir la section Fonction hématologique ci-dessous)

En plus des manifestations susmentionnées, les effets indésirables importants énumérés ci-dessous sont survenus pendant les essais cliniques sur MEKINIST administré en association avec le dabrafénib :

- États fébriles non infectieux (voir la section Généralités ci-dessous et la monographie du dabrafénib)

## **Généralités**

**Dépistage de mutations V600 du gène *BRAF* :** Il faut confirmer la présence de la mutation V600 du gène *BRAF* dans une biopsie tumorale au moyen d'un test validé pour sélectionner les bons candidats au traitement par MEKINIST.

Aucune étude clinique n'a comparé MEKINIST en monothérapie à un inhibiteur du gène *BRAF* auprès de porteurs d'un mélanome métastatique ou inopérable exprimant une mutation V600 du gène *BRAF*. Cela dit, les taux de réponse globale étaient plus faibles chez les patients traités par MEKINIST que chez ceux qui recevaient un inhibiteur du gène *BRAF*.

**Traitement antérieur par un inhibiteur du gène *BRAF* :** L'emploi de MEKINIST en monothérapie s'est révélé inefficace chez les porteurs d'un mélanome métastatique ou inopérable exprimant une mutation V600 du gène *BRAF* dont les tumeurs ont évolué durant un traitement antérieur visant à inhiber le gène *BRAF* aberrant (voir la PARTIE II, sous la rubrique ESSAIS CLINIQUES). MEKINIST ne doit pas être utilisé en monothérapie chez ces patients.

L'association de MEKINIST et du dabrafénib a entraîné une activité clinique limitée chez les patients dont les tumeurs avaient évolué durant l'emploi du dabrafénib en monothérapie et elle n'est pas recommandée chez les patients dont les tumeurs ont évolué durant un traitement antérieur par un inhibiteur du gène *BRAF*. Des 43 patients d'une étude de phase I/II qui sont passés du dabrafénib en monothérapie au dabrafénib en association avec MEKINIST après l'évolution de leur tumeur, seulement 9 % (IC à 95 % de 2,6 à 22,1) affichaient une réponse globale, et la médiane de la SSP était de 3,6 mois (IC à 95 % de 1,8 à 3,9).

**Pyrexie et états fébriles non infectieux graves :** La fréquence et la gravité des cas de fièvre liés à l'emploi du dabrafénib augmentent quand cet agent est associé à MEKINIST. Consulter la monographie du dabrafénib pour obtenir plus de détails sur ces manifestations. Le Tableau 9 (section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) expose les recommandations de modification de la posologie de MEKINIST en cas d'effets indésirables fébriles non infectieux graves survenant durant le traitement d'association.

**Métastases cérébrales :** L'innocuité et l'efficacité de l'association de MEKINIST et de dabrafénib n'ont pas été évaluées chez les patients porteurs d'un mélanome exprimant

une mutation V600 du gène *BRAF* ayant métastasé au cerveau. Trois patients chez qui des métastases cérébrales sont apparues pendant leur traitement par l'association de MEKINIST et de dabrafénib dans le cadre d'essais de phase III ont présenté des hémorragies cérébrales mortelles (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hématologique).

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Aucune étude n'a porté sur le pouvoir cancérogène du tramétinib.

Le tramétinib s'est révélé dépourvu de pouvoir génotoxique à la suite d'une batterie de tests standards menés *in vitro* et *in vivo* chez le rat (voir la PARTIE II, sous la rubrique TOXICOLOGIE).

Des tumeurs secondaires sont apparues chez des patients qui recevaient le dabrafénib et MEKINIST en association.

### **Système cardiovasculaire**

**Dysfonctionnement ventriculaire gauche :** On rapporte que MEKINIST réduit la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Les patients qui présentaient une anomalie de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ont été exclus des essais cliniques portant sur l'emploi de MEKINIST à la dose recommandée.

Lors de l'étude clinique à répartition aléatoire menée auprès de porteurs d'un mélanome métastatique ou inopérable, on a observé des effets indésirables d'ordre cardiaque (dont réduction de la FEVG, dysfonctionnement ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque) chez 8 % des patients recevant MEKINIST en monothérapie ; aucun des sujets sous chimiothérapie n'a présenté de telles manifestations. Pendant les études cliniques comportant l'emploi de MEKINIST en monothérapie, le délai médian avant l'apparition d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche et la baisse de la FEVG a été de 58,5 jours (extrêmes : 16 et 526). L'insuffisance cardiaque, le dysfonctionnement ventriculaire gauche ou la baisse de la FEVG ont mené à la suspension du traitement et à une réduction de la dose chez 5 et 3 % des patients, respectivement. L'arrêt définitif du traitement a été nécessaire chez 2 % des patients en raison d'effets indésirables d'origine cardiaque.

Au cours d'une étude clinique de phase III sur le mélanome inopérable ou métastatique visant à comparer l'emploi associé de MEKINIST et du dabrafénib à celui du dabrafénib en monothérapie, des manifestations cardiaques (baisse de la FEVG et/ou insuffisance cardiaque) ont été rapportées chez 6 % (12/209) des patients qui recevaient le traitement d'association. Les manifestations cardiaques ont mené à l'abandon temporaire des deux médicaments à l'étude chez 5 % (10/209) des patients recevant l'association médicamenteuse, puis à la réduction de la dose de MEKINIST chez 2 de ces patients. Les effets de la baisse de la FEVG ont entraîné l'abandon définitif du traitement par 3 patients (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques). Le délai médian avant l'apparition de la première

manifestation de dysfonctionnement ventriculaire gauche, d'insuffisance cardiaque ou de baisse de la FEVG durant l'emploi associé de MEKINIST et du dabrafénib a été de 157 jours (extrêmes : 28 et 758 jours).

Au cours d'une étude de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome, des manifestations cardiaques (baisse de la FEVG et/ou insuffisance cardiaque) ont été signalées chez 5 % (22/435) des patients traités par MEKINIST en association avec le dabrafénib et chez 2 % (7/432) des patients sous placebo. L'intervalle médian avant l'apparition des manifestations cardiaques était de 81 jours dans le groupe recevant le traitement d'association, comparativement à 168 jours dans le groupe placebo. Trois patients (0,7 %) ont abandonné le traitement d'association en raison de manifestations cardiaques.

Dans le cadre de l'étude de phase II portant sur le CPNPC, des manifestations cardiaques (baisse de la FEVG et/ou insuffisance cardiaque) ont été signalées chez 9,7 % (9/93) des patients qui étaient traités par MEKINIST en association avec le dabrafénib. Le temps médian écoulé avant l'apparition de la première manifestation cardiaque a été de 9,7 mois (variation de 1,4 à 27,2) mois.

On doit évaluer la FEVG avant la mise en route du traitement par MEKINIST chez tous les patients ; l'évaluation périodique de ce paramètre est recommandée au cours des huit premières semaines de traitement. On doit continuer de surveiller la FEVG par la suite, si l'état clinique le justifie. L'emploi de MEKINIST n'est pas recommandé chez les patients qui présentent d'emblée une baisse de la FEVG. Les modifications posologiques à apporter advenant une réduction de la FEVG ou un dysfonctionnement ventriculaire gauche sont énoncées au Tableau 7 (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). L'administration de MEKINIST doit être cessée définitivement si le dysfonctionnement ventriculaire gauche persiste quatre semaines après l'interruption du traitement ou atteint un grade  $\geq 3$  (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modifications posologiques). MEKINIST doit être employé avec prudence en présence d'affections pouvant altérer la fonction ventriculaire gauche.

**Thromboembolie veineuse :** Des cas de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP) peuvent survenir au cours du traitement par MEKINIST. Dans l'ensemble des études cliniques menées chez des patients recevant MEKINIST en monothérapie (n = 329), des cas de TVP et d'EP ont été signalés chez 3 (1 %) et 12 (4 %) patients, respectivement.

Des cas mortels de thromboembolie veineuse sont survenus chez des patients ayant reçu MEKINIST en association avec le dabrafénib. Dans le cadre d'une étude de phase I/II sur le mélanome inopérable ou métastatique, des TVP et des EP se sont produites chez 6 % (12/204) des patients recevant le traitement d'association ; deux d'entre elles ont causé la mort (1 %). Dans le cadre de l'étude de phase III sur le mélanome inopérable ou métastatique portant sur l'association, des cas de TVP ou d'EP sont survenus chez 3 % (6/209) des patients qui recevaient le traitement d'association. Dans l'étude de phase III évaluant l'association de MEKINIST et du dabrafénib dans le traitement adjuvant du mélanome, des TVP et des EP sont survenues chez 2 % (7/435) des patients recevant



l'association, comparativement à 1 % (5/432) des patients sous placebo. Dans le cadre de l'étude de phase II sur le CPNPC, des cas d'EP sont survenus chez 4 % (4/93) des patients qui recevaient MEKINIST en association avec le dabrafénib.

Les patients qui présentent des symptômes d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde, tels que l'essoufflement, la douleur thoracique et l'enflure des bras ou des jambes, doivent consulter un professionnel de la santé sans tarder.

**Électrocardiographie :** MEKINIST a été associé à un allongement, proportionnel à la concentration, de l'intervalle PR au cours d'une étude de phase I. Lors d'une étude évaluant les paramètres électrocardiographiques, l'analyse des données recueillies par moniteur Holter a révélé un ralentissement de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle PR significatif sur le plan statistique après l'administration de MEKINIST comparativement au placebo (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Effets cardiovasculaires). Ainsi, la prudence s'impose chez les patients qui ont des troubles de la conduction (par ex., bloc auriculoventriculaire du 1<sup>er</sup>, du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré) ou des antécédents de syncope d'étiologie inconnue. On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi concomitant de MEKINIST et de médicaments qui allongent l'intervalle PR, mais il doit se faire avec prudence (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**Hypertension :** Des cas d'élévation de la tension artérielle ont été signalés en association avec MEKINIST chez des patients présentant ou non une hypertension préexistante. Lors d'un examen rétrospectif des chiffres tensionnels mesurés toutes les 3 semaines dans l'étude clinique à répartition aléatoire menée auprès de patients atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique, on a observé une hausse significative sur le plan statistique de la tension systolique moyenne et de la tension diastolique moyenne dans le groupe recevant MEKINIST en monothérapie comparativement au groupe sous chimiothérapie aux semaines 3 et 6, et une hausse de la tension diastolique à la semaine 9 après l'instauration des traitements. Après correction pour tenir compte du traitement de comparaison, la hausse moyenne de la tension systolique s'établissait à 5 mm Hg et celle de la tension diastolique, à 4 mm Hg. Dans cette étude à répartition aléatoire, l'hypertension a été rapportée comme manifestation indésirable chez 35 patients (17 %), dont 28 (13 %) présentaient une hypertension de grade 3.

Au cours d'une étude clinique de phase III visant à comparer l'emploi associé de MEKINIST et du dabrafénib à celui du dabrafénib en monothérapie dans le traitement d'un mélanome inopérable ou métastatique, l'hypertension a été rapportée parmi les manifestations indésirables chez 52 patients (25 %) qui recevaient le traitement d'association. Il s'agissait d'hypertension de grade 3 chez 12 (6 %) de ces patients. Au cours d'une étude clinique de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome, de l'hypertension a été signalée chez 12 % (53/435) des patients traités par MEKINIST en association avec le dabrafénib et chez 9 % (37/432) des patients sous placebo. Une hypertension de grade 3 a été signalée chez 27 (6 %) des patients recevant le traitement d'association et chez 8 (2 %) des patients sous placebo.

Il convient de surveiller la tension artérielle durant le traitement par MEKINIST, et de la maîtriser le cas échéant à l'aide d'un traitement standard (voir Surveillance et analyses de laboratoire).

### **Troubles gastro-intestinaux**

**Colite et perforation gastro-intestinale :** Des cas de colite et de perforation gastro-intestinale, y compris des cas mortels, ont été signalés chez des patients qui prenaient MEKINIST (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Le traitement par MEKINIST en monothérapie ou en association avec le dabrafénib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de perforation gastro-intestinale, y compris des antécédents de diverticulite, des métastases dans les voies digestives et l'utilisation concomitante de médicaments associés à un risque reconnu de perforation gastro-intestinale.

Les patients doivent être avisés de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes évoquant une colite et une perforation gastro-intestinale.

### **Fonction hématologique**

**Hémorragie :** Des manifestations hémorragiques, y compris des hémorragies abondantes (saignement symptomatique dans une partie du corps ou un organe important ou hémorragie intracrânienne mortelle), ont été rapportées chez des patients qui recevaient MEKINIST.

Globalement, des manifestations hémorragiques (de tous grades) ont été rapportées chez 22 % (73/329) des patients qui recevaient MEKINIST en monothérapie dans le cadre de toutes les études cliniques. Les hémorragies graves de siège intracrânien ou gastrique ont touché 0,6 % (2/329) des patients.

Dans le cadre d'une étude de phase I/II sur le mélanome inopérable ou métastatique, des manifestations hémorragiques (tous grades) ont été signalées chez 31 % (17/55) des patients traités par l'association de MEKINIST et de dabrafénib. Des hémorragies intracrâniennes sont survenues chez 5 % (3/55) des patients traités par l'association, et elles ont été mortelles chez 4 % (2/55) d'entre eux. Des hémorragies gastro-intestinales sont survenues chez 7 % (4/55) des patients traités par l'association, et aucune n'a été mortelle. Dans une étude de phase III, des manifestations hémorragiques (de tous grades) ont été signalées chez 19 % (40/209) des patients recevant le traitement d'association, et les hémorragies intracrâniennes ont été mortelles chez 1 % (3/209) des patients. Des hémorragies gastro-intestinales sont survenues chez 6 % (12/209) des patients du groupe traité par l'association, et aucune n'a été mortelle.

Dans le cadre de l'essai de phase III sur le mélanome inopérable ou métastatique, 6 patients (1 %) prenant MEKINIST en association avec le dabrafénib ont subi une hémorragie cérébrale mortelle, y compris 2 patients qui prenaient des anticoagulants et 3 patients qui avaient développé des métastases cérébrales. Le risque d'hémorragie grave chez les patients ayant des métastases cérébrales instables et/ou symptomatiques ou un

faible nombre de plaquettes (< 75 000) n'a pas été établi étant donné que les patients ayant de telles affections ont été exclus des essais cliniques. Le risque d'hémorragie pourrait être augmenté chez les patients qui prennent des antiplaquettaires ou des anticoagulants, ou qui développent des métastases cérébrales en cours de traitement.

Aucune manifestation hémorragique mortelle n'est survenue durant l'étude de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome.

Au cours de l'étude de phase II sur le CPNPC, la fréquence de manifestations hémorragiques observée chez les patients traités par MEKINIST en association avec le dabrafénib a été de 26 % (24/93). Des hémorragies mortelles sont survenues chez 2 % (2/93) des patients qui recevaient MEKINIST en association avec le dabrafénib, soit un cas d'hémorragie rétro-péritonéale et un cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne.

En cas d'hémorragie, les patients doivent être traités selon leur état clinique. Les patients doivent être avisés de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes d'hémorragie.

Des hémorragies cérébrales (y compris des cas mortels) associées à la prise de MEKINIST en association avec le dabrafénib ont été signalées dans le cadre d'essais cliniques et après la commercialisation du produit.

**Neutropénie :** Des cas de neutropénie, y compris des cas de grade 3 ou 4 (4 %, 9/209), ont été liés à l'emploi de MEKINIST en association avec le dabrafénib. Chez les patients qui reçoivent cette association médicamenteuse, un hémogramme doit être effectué au début du traitement, puis à intervalles réguliers durant celui-ci (voir Surveillance et analyses de laboratoire).

### **Fonction hépatique**

**Hépatotoxicité :** Des effets indésirables hépatiques ont été rapportés durant l'emploi de MEKINIST en association avec le dabrafénib. Dans l'étude de phase III sur le mélanome inopérable ou métastatique portant sur cette association, des effets indésirables hépatiques ont touché 19 % (39/209) des patients qui recevaient le traitement d'association ; chez 7 % des patients recevant l'association, il s'agissait d'effets de grade 3. Dans le groupe traité par l'association, les effets indésirables ayant entraîné une réduction de la dose étaient causés par MEKINIST chez 4 patients (2 %) et par le dabrafénib chez 3 patients (1 %); les effets indésirables ayant entraîné une suspension du traitement étaient causés par MEKINIST chez 9 patients (4 %) et par le dabrafénib chez 8 patients (4 %); les effets indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement étaient causés par MEKINIST chez 1 patient (< 1 %) et par le dabrafénib chez 2 patients (< 1 %). Deux patients qui recevaient l'association ont abandonné définitivement le dabrafénib ou MEKINIST et le dabrafénib en raison de la hausse des taux des enzymes hépatiques (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques). Au cours de l'étude de phase III portant sur l'association dans le traitement adjuvant du mélanome, des manifestations hépatiques ont été signalées chez 21 % (91/435) des patients du groupe recevant MEKINIST et le

dabrafénib (chez 7 % d'entre eux, il s'agissait d'effets indésirables de grade 3), et chez 3 % (13/432) des patients du groupe placebo. Dans le cadre de l'étude de phase II sur le CPNPC, des troubles hépatiques ont été signalés chez 22 % (20/93) des patients qui recevaient MEKINIST en association avec le dabrafénib.

### **Appareil locomoteur**

**Rhabdomyolyse :** Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés durant l'emploi de MEKINIST (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques). Bon nombre de ces cas étaient graves et ont entraîné l'hospitalisation et la suspension ou l'abandon du traitement par MEKINIST.

En présence de signes et de symptômes de rhabdomyolyse, il convient d'assurer une évaluation clinique appropriée et le traitement qui s'impose. L'emploi de MEKINIST doit être suspendu jusqu'à la disparition de la rhabdomyolyse. Si on prévoit de reprendre le traitement, il faut en peser avec soin les bienfaits et les risques, et envisager de le reprendre à dose réduite.

### **Fonction ophtalmologique**

**Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) :** Un décollement de l'EPR peut se produire pendant le traitement par MEKINIST en monothérapie ou en association avec le dabrafénib (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques). Durant des essais cliniques de phase III sur le mélanome ayant porté sur MEKINIST employé en monothérapie ou en association avec le dabrafénib dans le traitement du mélanome inopérable ou métastatique, des cas de décollement de l'EPR ont été signalés chez moins de 1 % des patients. Au cours de l'étude de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome, un décollement de l'EPR a été signalé chez 1 % (5/435) des patients qui recevaient l'association dabrafénib-tramétinib et chez < 1 % (1/432) des patients sous placebo. Lors de l'étude de phase II sur le CPNPC, des cas de décollement de l'EPR ont été signalés chez 2 % (2/93) des patients qui ont reçu le dabrafénib et le tramétinib en association. Souvent, l'atteinte était bilatérale et multifocale, touchait la région maculaire et s'accompagnait de symptômes comme la vision trouble et une baisse de l'acuité visuelle. Des anomalies à la tomographie par cohérence optique peuvent persister pendant plus de 1 mois. Chez certains patients qui avaient déjà présenté un décollement de l'EPR de grade  $\geq 2$ , cet effet est réapparu avec la reprise du traitement par MEKINIST à dose réduite.

Le patient qui se plaint du moindre trouble de la vue durant le traitement par MEKINIST doit être soumis à un examen ophtalmologique dont les résultats devront être comparés aux valeurs initiales, si elles sont connues. Si celui-ci permet de diagnostiquer un décollement de l'EPR, il convient de suspendre le traitement par MEKINIST. Un examen de suivi doit être réalisé dans les 3 semaines. S'il confirme que le décollement de l'EPR s'est résorbé, l'administration de MEKINIST peut être reprise à une dose réduite. Si le décollement réapparaît ou s'il ne s'atténue pas (ne retourne pas au grade 0 ou 1) en

l'espace de 3 semaines, le traitement par MEKINIST doit être abandonné définitivement (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modifications posologiques).

**Occlusion veineuse rétinienne :** Des cas d'occlusion veineuse rétinienne ont été signalés chez des patients traités par MEKINIST (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques). Pendant les essais cliniques portant sur l'emploi de MEKINIST, la fréquence globale d'occlusion veineuse rétinienne s'est chiffrée à 0,2 %. L'occlusion veineuse rétinienne peut mener à l'œdème maculaire, à une perte aiguë et évolutive de la vue, à la néovascularisation ou au glaucome. L'occlusion veineuse rétinienne survenant pendant le traitement par MEKINIST peut ne pas être complètement réversible. En présence d'hypertension, de diabète, d'hypercholestérolémie et de glaucome, le risque d'occlusion veineuse rétinienne est accru. MEKINIST n'est pas recommandé chez les patients ayant des antécédents d'occlusion veineuse rétinienne. En cas d'occlusion veineuse rétinienne, le traitement par MEKINIST doit être abandonné définitivement (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modifications posologiques).

**Uvéite :** La gravité des cas d'uvéite (y compris l'iridocyclite) liés à l'emploi du dabrafénib augmente quand cet agent est associé à MEKINIST.

### **Appareil respiratoire**

**Pneumopathie interstitielle :** Lors de l'étude clinique de phase III menée auprès de porteurs d'un mélanome métastatique ou inopérable, 2,4 % (5/211) des patients sous MEKINIST ont signalé une pneumopathie inflammatoire ou interstitielle, alors qu'aucun cas de pneumopathie n'a été relevé chez les sujets sous chimiothérapie (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques). Les 6 cas rapportés étaient tous graves (l'un a été d'issue fatale) et ont tous mené à l'arrêt définitif du traitement par MEKINIST.

Au cours d'une étude clinique de phase III sur le mélanome inopérable ou métastatique visant à comparer l'emploi associé de MEKINIST et du dabrafénib à celui du dabrafénib en monothérapie, moins de 1 % (2/209) des patients qui recevaient le traitement d'association ont présenté une pneumopathie inflammatoire. Un de ces cas était grave (grade 2). La pneumopathie a cédé après la suspension du traitement, qui a ensuite été repris à doses réduites (MEKINIST et dabrafénib). Dans l'étude de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome, une pneumopathie inflammatoire (grade 2) a été signalée chez un patient qui recevait l'association de MEKINIST et du dabrafénib; aucun cas n'a été rapporté sous placebo. Dans le cadre de l'étude clinique de phase II sur le CPNPC, 2 % (2/93) des patients qui avaient reçu MEKINIST en association avec le dabrafénib a subi une pneumonite.

La survenue d'une pneumopathie inflammatoire commande l'interruption permanente du traitement par MEKINIST (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modifications posologiques).

## **Santé sexuelle**

**Reproduction :** Les patients de sexe masculin (y compris ceux ayant subi une vasectomie) doivent utiliser un préservatif et un spermicide lorsqu'ils ont des relations sexuelles avec une femme enceinte ou apte à procréer durant leur traitement par MEKINIST en monothérapie ou en association avec le dabrafénib, puis pendant au moins 16 semaines suivant l'arrêt du traitement par MEKINIST.

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement et pendant au moins 16 semaines suivant l'arrêt du traitement par MEKINIST. Si MEKINIST est pris pendant la grossesse ou si une grossesse survient en cours de traitement, la patiente doit être informée des risques possibles pour le fœtus.

Il faut avertir les femmes aptes à procréer qui reçoivent MEKINIST en association avec le dabrafénib que le dabrafénib peut nuire à l'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux ou autres) et leur conseiller de recourir à un autre moyen de contraception efficace.

**Infertilité :** Les effets de MEKINIST sur la fertilité humaine ne sont pas documentés. Aucune étude de reproduction n'a été menée chez l'animal. Dans une étude portant sur les effets toxiques de doses répétées, des effets indésirables touchant les organes reproducteurs de rates ont été observés lors de l'exposition à des doses inférieures aux doses thérapeutiques. On n'a pas noté d'effet sur les organes reproducteurs mâles. Cela dit, aux doses tolérées par les animaux, l'exposition générale était plus faible que celle qu'on obtient avec la dose thérapeutique recommandée (voir la PARTIE II, sous la rubrique TOXICOLOGIE). MEKINIST pourrait nuire à la fertilité des hommes et des femmes.

## **Peau**

**Manifestations de toxicité cutanée :** Durant les études cliniques portant sur l'emploi de MEKINIST en monothérapie, 87 % des patients ont présenté des manifestations de toxicité cutanée (de tous les grades) et 12 % des manifestations sévères. Elles prenaient entre autres la forme d'éruption, de dermatite acnéiforme et d'érythrodysesthésie palmoplantaire (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Les manifestations de toxicité cutanée ont commandé l'interruption du traitement et une réduction de la dose chez 12 % des patients.

De graves infections cutanées (dont dermatite, folliculite, paronychie, cellulite et ulcère cutané infectieux) ont également été signalées. Au cours de l'étude avec répartition aléatoire réalisée chez des patients atteints d'un mélanome métastatique ou inopérable, 6 % des patients traités par MEKINIST ont dû être hospitalisés et recevoir une antibiothérapie intraveineuse pour cause de troubles cutanés graves ou de surinfections, comparativement à aucun des sujets sous chimiothérapie.

Au cours d'une étude clinique de phase III visant à comparer l'emploi associé de MEKINIST et du dabrafénib à celui du dabrafénib en monothérapie dans le traitement du

mélanome inopérable ou métastatique, des manifestations de toxicité cutanées (de grade 1 ou 2 dans la plupart des cas) ont touché 48 % des patients qui recevaient le traitement d'association. Il s'agissait d'éruptions cutanées dans la plupart des cas. On n'a rapporté aucune manifestation de toxicité cutanée grave. Les manifestations de toxicité cutanée ont respectivement mené à la réduction de la dose ou à l'interruption du traitement chez 4 et 2 % des patients qui recevaient MEKINIST en association avec le dabrafénib.

Au cours de l'étude de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome, des manifestations de toxicité cutanée ont été signalées chez 63 % (274/435) des patients qui recevaient l'association de MEKINIST et de dabrafénib et chez 39 % (170/432) des patients sous placebo. Ces manifestations ont respectivement mené à la réduction de la dose ou à l'interruption du traitement chez 5 % et 12 % des patients qui recevaient MEKINIST en association avec le dabrafénib; 3 % des patients recevant cette association ont abandonné leur traitement.

Durant l'étude clinique de phase II sur le CPNPC, la fréquence globale de tout type de toxicité cutanée a été de 73 % chez les patients qui recevaient MEKINIST en association avec le dabrafénib.

Il convient de demeurer à l'affût de troubles et d'infections de la peau pendant le traitement par MEKINIST, pour suspendre celui-ci jusqu'à 3 semaines en cas de manifestations de toxicité cutanée de grade 2 intolérables ou de grade  $\geq 3$ . Il faut abandonner MEKINIST définitivement si les manifestations de toxicité cutanée ne s'atténuent pas au cours des 3 semaines de suspension du traitement (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modifications posologiques).

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Aucune étude bien conçue et rigoureusement contrôlée n'a porté sur l'usage de MEKINIST chez la femme enceinte. La toxicité de MEKINIST pour la fonction de reproduction a été mise au jour dans le cadre d'études sur des animaux. Chez des lapines dont l'exposition générale au tramétinib était inférieure à celle qu'on obtient avec la dose thérapeutique, on a observé des pertes post-implantation (y compris des fausses-couches) et des effets toxiques chez les fœtus (perte de poids et défauts d'ossification ; voir la PARTIE II, sous la rubrique TOXICOLOGIE). On ne doit pas administrer MEKINIST à la femme enceinte (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé sexuelle).

**Mères qui allaitent :** L'emploi de MEKINIST n'a fait l'objet d'aucune étude chez la mère qui allaite. On ne doit pas administrer MEKINIST à la femme qui allaite. On ignore si le tramétinib passe dans le lait maternel humain. Comme bon nombre de médicaments passent dans le lait maternel humain, on ne peut écarter cette possibilité et le risque possible pour le nourrisson. On doit donc choisir entre l'allaitement et l'administration de MEKINIST, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de MEKINIST n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Chez les rats, des os plus courts

et une dystrophie cornéenne ont été observés aux doses produisant des expositions d'à peine 0,3 fois l'exposition chez l'humain à la dose recommandée chez les adultes, compte tenu de l'aire sous la courbe (ASC). De plus, un retard de la maturation sexuelle a été noté aux doses produisant des expositions d'à peine 1,6 fois l'exposition chez l'humain à la dose recommandée chez les adultes, compte tenu de l'ASC (voir la PARTIE II, sous la rubrique TOXICOLOGIE). L'emploi de MEKINIST n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Dans le cadre d'études cliniques portant sur l'emploi de MEKINIST en monothérapie dans le traitement du mélanome métastatique ou inopérable (n = 329), 67 (20 %) et 13 (4 %) des patients étaient âgés d'au moins 65 ans et 75 ans, respectivement. Les abandons, de même que les interruptions du traitement et les réductions de doses, ont été plus fréquents chez les personnes âgées que chez les plus jeunes (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Dans le cadre de l'étude clinique de phase III, MEKINIST a été administré en association avec le dabrafénib à 209 patients porteurs d'un mélanome inopérable ou métastatique, dont 56 (27 %) avaient au moins 65 ans et 11 (5 %), au moins 75 ans. Les effets indésirables ayant mené à la réduction de la dose de MEKINIST ou de dabrafénib ont été plus fréquents chez les sujets d'au moins 65 ans que chez les patients plus jeunes (respectivement 43 et 23 %), tout comme les effets indésirables ayant entraîné l'interruption du traitement par MEKINIST ou le dabrafénib (66 et 53 %). Les effets indésirables graves ont aussi été plus fréquents chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes (59 et 36 %). La fréquence de l'œdème périphérique était plus élevée chez les patients de 65 ans et plus que chez les patients de moins de 65 ans dans le groupe traité par l'association (34 % et 16 %) et le groupe traité par la monothérapie (18 % et 5 %). Il en était de même pour la diminution de l'appétit dans le groupe traité par l'association (21 % et 9 %) et le groupe traité par la monothérapie (15 % et 13 %).

Parmi les 435 patients qui ont reçu l'association de MEKINIST et de dabrafénib lors de l'étude de phase III portant sur le traitement adjuvant du mélanome, 85 patients (20 %) avaient au moins 65 ans et 12 patients (3 %) avaient au moins 75 ans. De façon générale, l'efficacité et l'innocuité du traitement associant MEKINIST et le dabrafénib étaient comparables chez les patients âgés et les plus jeunes.

**Sexe :** Chez les femmes de faible poids corporel, l'exposition générale au tramétinib a été plus grande que chez les hommes (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques). Lors de l'étude clinique avec répartition aléatoire, les effets indésirables courants et les réactions de grade 3 ont été signalés plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

**Insuffisance rénale :** On n'a pas évalué les paramètres pharmacocinétiques de MEKINIST en présence d'insuffisance rénale. Il est peu probable que l'insuffisance rénale ait une incidence cliniquement pertinente sur la pharmacocinétique du tramétinib



compte tenu de la faible excrétion rénale du tramétinib.

D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, l'insuffisance rénale légère ou modérée n'a pas eu d'effet notable sur la clairance du tramétinib pris par voie orale ni sur l'exposition générale à cet agent (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). On ne dispose pas de données portant sur l'emploi de MEKINIST chez le patient atteint d'insuffisance rénale sévère.

**Insuffisance hépatique :** On n'a pas évalué les paramètres pharmacocinétiques de MEKINIST en présence d'insuffisance hépatique.

À l'issue d'une analyse pharmacocinétique de population, on n'a pas observé d'écart significatif entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et les patients ayant une fonction hépatique normale quant à la clairance du tramétinib pris par voie orale (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). On ne dispose pas de données cliniques sur l'emploi de MEKINIST chez le patient atteint d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

### **Surveillance et analyses de laboratoire**

Il faut confirmer la présence de la mutation V600 du gène *BRAF* au moyen d'un test validé pour sélectionner les bons candidats au traitement par MEKINIST.

On doit évaluer la FEVG avant la mise en route du traitement par MEKINIST chez tout patient ; l'évaluation périodique de ce paramètre est recommandée au cours des huit premières semaines de traitement. On doit continuer de surveiller la FEVG par la suite, selon l'état clinique (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il convient également de mesurer la tension artérielle avant d'amorcer le traitement par MEKINIST et de la surveiller pendant celui-ci (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Un examen complet de la vue doit être mené par un ophtalmologue juste avant le début du traitement, si cela est justifié sur le plan clinique. Le patient qui se plaint du moindre trouble de la vue durant le traitement par MEKINIST doit être soumis à un examen ophtalmologique dont les résultats devront être comparés aux valeurs initiales, si elles sont connues.

On doit rechercher la présence de troubles cutanés deux semaines après l'amorce du traitement par MEKINIST puis périodiquement par la suite, ou suivant l'état clinique.

Il faut surveiller étroitement l'apparition de saignements et de symptômes neurologiques durant l'emploi de MEKINIST.

Un hémogramme doit être réalisé avant la mise en route du traitement associant MEKINIST et le dabrafénib et périodiquement durant le traitement.

Il convient d'évaluer la fonction hépatique environ toutes les 4 semaines pendant 6 mois après le début du traitement associant MEKINIST et le dabrafénib. L'évaluation de la fonction hépatique peut ensuite être poursuivie selon la situation clinique.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables liés au médicament**

L'innocuité de MEKINIST employé en monothérapie a été évaluée dans une population intégrée de 329 patients atteints de mélanome métastatique ou inopérable exprimant une mutation V600 du gène *BRAF* qui avaient reçu cet agent par voie orale à raison de 2 mg 1 fois par jour au cours d'essais cliniques (MEK114267, MEK113583 et MEK111054) où le traitement a été administré pendant une période médiane de 3,8 mois (extrêmes : 0,03 et 24,5).

Presque tous (> 99 %) les patients qui ont reçu MEKINIST en monothérapie ont signalé au moins 1 effet indésirable. Les effets indésirables observés le plus souvent (chez au moins 20 % des patients) ont inclus les suivants : éruptions cutanées, diarrhée, fatigue, œdème périphérique, nausées, dermatite acnéiforme et vomissements. Des effets indésirables graves sont survenus chez 22 % des patients sous MEKINIST ; les effets graves ayant touché  $\geq 1$  % des patients ont compris les suivants : cellulite, embolie pulmonaire, anémie, dyspnée, pneumopathie inflammatoire et vomissements.

Des effets indésirables ayant mené à l'arrêt définitif du traitement ont été signalés par 10 % des patients qui recevaient MEKINIST en monothérapie. Les effets indésirables ayant entraîné le plus grand nombre d'abandons définitifs étaient la réduction de la FEVG/le dysfonctionnement ventriculaire gauche, la pneumopathie inflammatoire et la hausse des taux d'alanine aminotransférase. Par ailleurs, on a dû réduire la dose ou interrompre le traitement à cause d'effets indésirables chez 26 et 36 % des patients, respectivement. Les effets indésirables ayant entraîné le plus grand nombre de réductions de la dose ou d'interruption du traitement ont compris les éruptions cutanées, la réduction de la FEVG/le dysfonctionnement ventriculaire gauche, la dermatite acnéiforme, la diarrhée et l'œdème périphérique.

L'innocuité de MEKINIST employé en association avec le dabrafénib a été évaluée dans une étude multicentrique de phase III avec répartition aléatoire (MEK115306) menée auprès d'une population de 209 patients atteints de mélanome inopérable ou métastatique qui avait été incluse dans l'analyse d'innocuité. Dans le cadre de cette étude, environ 71 % des patients ont reçu le traitement associant MEKINIST et le dabrafénib pendant plus de 6 mois. Les durées médianes du traitement dans les groupes recevant le traitement d'association et le dabrafénib en monothérapie étaient respectivement de 11 et 8 mois.

Dans le cadre de l'étude MEK115306, un pourcentage plus élevé de patients recevant l'association (11 %) que de patients recevant le dabrafénib seul (7 %) ont eu des effets indésirables ayant provoqué l'arrêt définitif du traitement à l'étude. Le pourcentage de patients chez qui les effets indésirables ont entraîné une interruption de traitement ou une

réduction de la dose était également plus élevée dans le groupe recevant l'association que dans le groupe recevant le dabrafénib en monothérapie. Le traitement a été interrompu et la dose de médicament a été réduite chez 56 et 28 % respectivement des patients recevant l'association et chez 37 et 14 % des patients recevant le dabrafénib en monothérapie.

L'innocuité de MEKINIST en association avec le dabrafénib a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase III à répartition aléatoire et à double insu sur MEKINIST en association avec le dabrafénib comparativement à deux placebos dans le traitement adjuvant du mélanome de stade III exprimant une mutation V600 du gène *BRAF*, après une résection chirurgicale. La durée médiane de l'exposition était de 11 mois pour le dabrafénib et le tramétinib et de 10 mois pour les placebos. La majorité des patients ont été exposés entre > 6 mois et 12 mois au tramétinib (72 %) et au dabrafénib (71 %).

Dans le groupe traité par 2 mg de MEKINIST une fois par jour et 150 mg de dabrafénib deux fois par jour, les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20$  %) étaient la pyrexie, la fatigue, les nausées, les céphalées, l'éruption cutanée, les frissons, la diarrhée, les vomissements, l'arthralgie et la myalgie, et les effets indésirables graves les plus fréquents ( $\geq 1$  %) étaient la pyrexie, les frissons, la baisse de la fraction d'éjection, l'érysipèle, l'hypotension, la cellulite et la chorioretinopathie.

Parmi les patients recevant l'association de MEKINIST et du dabrafénib, 26 % ont subi des effets indésirables entraînant un arrêt définitif du traitement à l'étude, 66 %, des effets indésirables entraînant une interruption du traitement, et 38 %, des effets indésirables entraînant une réduction de la dose.

Chez les femmes ayant reçu le traitement d'association, la fréquence des effets indésirables liés au traitement et des effets indésirables graves liés au traitement a été plus élevée (95 % vs 88 % et 31 % vs 24 %, respectivement) que chez les hommes traités par cette même association, ce qui a entraîné plus de réductions de la dose (45 % vs 33 %), d'interruptions du traitement (70 % vs 64 %) et d'abandons du traitement motivés par des effets indésirables (32 % vs 22 %). Aucune différence n'a toutefois été observée entre les sexes en ce qui a trait aux types d'effets indésirables et à leur fréquence générale (femmes : 98 % vs hommes : 96 %).

L'innocuité de l'association de MEKINIST et du dabrafénib a également été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique de phase II menée en mode ouvert, sans répartition aléatoire, auprès de plusieurs cohortes de patients atteints d'un CPNPC métastatique exprimant la mutation V600E du gène *BRAF*. Les patients (N = 93) ont été exposés à MEKINIST durant une période médiane de 8,5 mois (extrêmes : 0,3 et 31,6 mois), 62 % des patients ayant reçu l'association de MEKINIST et de dabrafénib pendant plus de 6 mois.

Les effets indésirables survenus le plus fréquemment ( $\geq 20$  %) chez les patients atteints de CPNPC qui recevaient un traitement par MEKINIST en association avec le dabrafénib ont été la pyrexie, l'asthénie, les nausées, les vomissements, l'œdème périphérique, la diarrhée, la sécheresse de la peau, l'éruption cutanée, une baisse de l'appétit, l'hémorragie et les frissons.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment ( $\geq 2\%$ ) signalés chez les patients atteints d'un CPNPC qui ont reçu le dabrafénib en association avec le tramétinib étaient : pyrexie, baisse de la fraction d'éjection, hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hypotension, vomissements, anémie, nausées, douleur abdominale, asthénie, dorsalgie, augmentation de la concentration sanguine de phosphatases alcalines, frissons, confusion mentale, diminution de l'appétit, déshydratation, diarrhée, dyspnée, hémoptysie, hypercalcémie, infection pulmonaire, embolie pulmonaire, insuffisance rénale, détresse respiratoire, carcinome épidermoïde cutané et néphrite tubulo-interstitielle.

Vingt pour cent (20 %) des patients atteints d'un CPNPC traités par le dabrafénib et le tramétinib en association ont présenté des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement à l'étude. Le pourcentage de patients ayant eu des effets indésirables ayant entraîné une interruption de traitement ou une réduction de la dose était de 67 % et de 35 %, respectivement.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en clinique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

### **Mélanome métastatique ou inopérable**

#### ***MEKINIST en monothérapie***

Les effets indésirables décrits dans cette section ont été observés au cours d'une étude ouverte et avec répartition aléatoire (MEK114267) où des porteurs d'un mélanome métastatique ou inopérable ont reçu soit 2 mg de MEKINIST par voie orale une fois par jour, soit un schéma de chimiothérapie (1 000 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazine ou 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel toutes les 3 semaines). L'analyse de l'innocuité a porté sur tous les patients qui avaient reçu au moins une dose des médicaments à l'étude. La durée médiane du traitement par MEKINIST a été de 4,8 mois (extrêmes : 0,3 et 16,3) et celle de la chimiothérapie, de 2,1 mois (extrêmes : 0,1 et 14,0).

Les effets indésirables ont entraîné l'abandon définitif du médicament à l'étude chez 12 % des patients traités par MEKINIST et 9 % des patients sous chimiothérapie. La fréquence des effets indésirables ayant justifié une réduction de la dose a été de 32 % sous MEKINIST et de 10 % sous chimiothérapie. La fréquence des effets indésirables ayant justifié la suspension ou l'interruption du traitement a été de 38 % sous MEKINIST et de 24 % sous chimiothérapie.

On a signalé la survenue d'effets indésirables mortels chez 1,9 % des patients sous MEKINIST (infarctus du myocarde, insuffisance hépatique et rénale, décès de cause inconnue) et chez 2 % des patients sous chimiothérapie (pneumonie, colite pseudomembraneuse). Deux patients ont succombé à des effets indésirables (ulcère cutané infectieux, pneumopathie inflammatoire) après être passés de la chimiothérapie à MEKINIST.

Parmi la population incluse dans l'analyse de l'innocuité, > 99 % des patients traités par MEKINIST et 93 % des patients soumis à une chimiothérapie ont signalé des effets indésirables. Pour la majorité des patients (97 % dans le groupe MEKINIST et 80 % dans le groupe chimiothérapie), les effets indésirables signalés étaient, de l'avis des chercheurs, liés au traitement. Parmi les effets indésirables courants, les éruptions cutanées, la diarrhée, l'œdème périphérique, la dermatite acnéiforme, la sécheresse de la peau, le prurit, la paronychie et l'hypertension étaient plus fréquents chez les patients traités par MEKINIST, alors que les nausées, les vomissements et la constipation étaient plus fréquents dans le groupe sous chimiothérapie. Les effets indésirables survenus chez au moins 10 % des patients qui recevaient MEKINIST sont exposés au Tableau 1.

**Tableau 1 Effets indésirables (%) survenus chez au moins 10 % des patients qui recevaient MEKINIST en monothérapie – Étude sur le mélanome inopérable ou métastatique**

Effets indésirables (EI), par organe ou système/appareil et terme privilégié	MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. (N = 211)		Chimiothérapie <sup>b</sup> (N = 99)	
	Tous grades confondus <sup>a</sup>	Grades 3/4	Tous grades confondus <sup>a</sup>	Grades 3/4
<b>Tous EI confondus</b>	> 99	52	93	32
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	70	7	65	5
Diarrhée	44	< 1	17	2
Nausées	22	< 1	39	1
Constipation	16	< 1	23	1
Vomissements	15	1	20	2
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>	64	9	55	6
Fatigue	29	4	28	3
Œdème périphérique	29	< 1	3	0
<b>Infections et infestations</b>	42	7	21	1
Paronychie	11	0	1	0
Folliculite	10	< 1	2	0
<b>Anomalies des résultats d'épreuves biochimiques</b>	31	11	19	8
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	10	2	1	0
<b>Troubles du système nerveux</b>	33	4	38	3
Céphalées	14	1	15	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	29	7	20	0
Toux	11	0	6	0
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>	92	13	36	0
Éruption cutanée	59	7	10	0
Dermatite acnéiforme	19	< 1	2	0
Alopécie	18	< 1	19	0
Sécheresse de la peau	13	0	1	0
Prurit	11	2	1	0
<b>Troubles vasculaires</b>	30	15	16	4
Hypertension	17	13	7	3
Hémorragie	13	< 1	0	0

<sup>a</sup> Version 4 de la terminologie commune des effets indésirables du National Cancer Institute

<sup>b</sup> Regroupant les patients qui ont reçu 1 000 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazine ou 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel toutes les 3 semaines

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées plus fréquemment chez les personnes âgées de 65 ans et plus que chez les plus jeunes : œdème périphérique, prurit, diminution de l'appétit, éruption pustuleuse, paresthésie, lymphome, douleur dans les membres, vision trouble, hausse du taux sanguin de créatine kinase, hausse du taux de

lactate déshydrogénase, érythème, œdème, syncope, perte de poids et œdème périorbitaire. Les patients âgés ont également signalé à une plus grande fréquence des effets indésirables de grade 3 (57 % vs 37 % des sujets plus jeunes), des effets indésirables graves (26 % vs 16 %), ainsi que des effets indésirables ayant mené à l'interruption du traitement (45 % vs 32 %), à une réduction de la dose (47 % vs 22 %) et à l'abandon définitif du traitement (21 % vs 6 %).

Les réactions indésirables suivantes ont été observées à une plus grande fréquence chez les femmes que chez les hommes : œdème périphérique, alopecie, vomissements, sécheresse de la peau, prurit, stomatite, xérostomie, douleur abdominale/douleur abdominale haute, épistaxis, inflammation des muqueuses, éruption pustuleuse, eczéma, érythrodysesthésie palmoplantaire et œdème périorbitaire.

### **Effets indésirables moins courants durant les essais cliniques (< 10 %) portant sur l'emploi de MEKINIST en monothérapie**

Les effets indésirables énumérés ci-dessous et survenus pendant le traitement lors des essais cliniques portant sur l'emploi de MEKINIST en monothérapie à la dose recommandée (n = 329), ont été jugés d'importance clinique. Comme la liste collige les effets indésirables consignés lors de 3 essais cliniques distincts, certaines des réactions signalées à une fréquence > 10 % ne figurent pas au Tableau 1.

**Troubles du système sanguin et lymphatique :** anémie (9 %), thrombocytopénie (2 %), neutropénie (2 %)

**Troubles cardiaques :** baisse de la fraction d'éjection (5 %), bradycardie (2 %), dysfonctionnement ventriculaire gauche (4 %), insuffisance cardiaque (< 1 %)

**Troubles cardiovasculaires :** embolie pulmonaire (4 %), thrombose veineuse profonde (1 %)

**Troubles oculaires :** vision trouble (6 %), œdème périorbitaire (3 %), sécheresse oculaire (3 %), atteinte visuelle (2 %), décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (< 1 %), œdème papillaire (< 1 %), décollement de la rétine (< 1 %), occlusion veineuse rétinienne (< 1 %)

**Troubles digestifs :** douleurs abdominales (13 %), xérostomie (10 %), stomatite (7 %), dysphagie (2 %)

**Troubles généraux et réactions au point d'administration :** pyrexie (12 %), inflammation des muqueuses (7 %), œdème facial (7 %), asthénie (5 %), mort subite (< 1 %)

**Troubles hépatobiliaires :** hausse du taux d'alanine aminotransférase (8 %), hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline (5 %) hépatite cytolytique (< 1 %), hausse de la bilirubinémie (< 1 %)

**Troubles immunitaires :** hypersensibilité (1 %), rejet de greffon cornéen (< 1 %)

**Infections et infestations :** cellulite (5 %), éruption pustuleuse (3 %), érysipèle (2 %), infection oculaire (2 %), infection fongique de la peau (< 1 %)

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** hypoalbuminémie (6 %), déshydratation (4 %)

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** arthralgie (10 %), dorsalgie (7 %), douleurs dans les membres (7 %), spasmes musculaires (5 %), enflure des articulations (2 %), hausse du taux sanguin de créatine kinase (2 %), rhabdomyolyse (< 1 %)

**Troubles du système nerveux :** étourdissements (8 %), dysgueusie (6 %), syncope (2 %)

**Troubles des seins et de l'appareil reproducteur :** œdème scrotal (< 1 %)

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** toux (11 %), dyspnée (11 %), épistaxis (8 %), pneumopathie inflammatoire (2 %), pneumopathie interstitielle (< 1 %)

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** érythème (5 %), érythrodysesthésie palmoplantaire (4 %), gerçures (4 %), crevasses (3 %), dermatite (2 %), hyperkératose (1 %), ulcère cutané (1 %)

**Troubles vasculaires :** lymphœdème (7 %).

### **Anomalies des résultats d'épreuves biochimiques**

Le Tableau 2 dresse la liste des anomalies des résultats d'épreuves biochimiques survenues chez  $\geq 1$  % des patients recevant MEKINIST en monothérapie lors de l'étude avec répartition aléatoire ayant porté sur le mélanome métastatique ou inopérable.



**Tableau 2 Anomalies des résultats d'épreuves biochimiques (%) survenues chez ≥ 1 % des patients recevant MEKINIST en monothérapie – Étude sur le mélanome inopérable ou métastatique**

Effets indésirables (termes privilégiés)	MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. (N = 211)		Chimiothérapie <sup>b</sup> (N = 99)	
	Tous grades confondus <sup>a</sup>	Grades 3 et 4	Tous grades confondus <sup>a</sup>	Grades 3 et 4
Hypoalbuminémie	4	1	1	1
Hypocalcémie	2	0	0	0
Hyponatrémie	1	1	0	0
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	10	2	1	0
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	9	3	3	0
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	6	1	1	0
Hausse du taux sanguin de lactate déshydrogénase	4	< 1	0	0
Hausse du taux sanguin de créatine kinase	4	2	1	0
Baisse de l'albuminémie	2	< 1	1	1
Baisse de l'hémoglobininémie	1	< 1	1	0
Baisse de la leucocytémie	1	0	2	0

<sup>a</sup> Version 4 de la terminologie commune des effets indésirables du National Cancer Institute

<sup>b</sup> Regroupant les patients qui ont reçu 1 000 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazine ou 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel toutes les 3 semaines

### ***MEKINIST en association avec le dabrafénib***

Les Tableau 3 et Tableau 4 présentent respectivement les effets indésirables du médicament et les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire relevés durant l'étude de phase III visant à comparer l'emploi de MEKINIST à raison de 2 mg 1 fois par jour, en association avec le dabrafénib, à raison de 150 mg 2 fois par jour, à celui du dabrafénib en monothérapie (voir la PARTIE II, sous la rubrique ESSAIS CLINIQUES). Les effets indésirables courants figurant au Tableau 3 ont été signalés chez au moins 10 % des patients traités par l'association de MEKINIST et de dabrafénib ou ont été de grade 3 ou 4 chez au moins 2 % des patients traités par l'association.

**Tableau 3 Effets indésirables (%) survenus chez au moins 10 % (tous grades confondus) ou au moins 2 % (grade 3 ou 4) des patients traités par l'association de MEKINIST et de dabrafénib dans l'étude MEK115306 sur le mélanome inopérable ou métastatique**

	Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. (N = 209)		Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + placebo (N = 211)	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)
<b>Troubles hématologiques et lymphatiques</b>				
Neutropénie	10	3	2	< 1
Anémie	6	3	9	4
<b>Troubles cardiaques</b>				
Baisse de la fraction d'éjection	6	1	3	2
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Nausées	34	< 1	27	1
Diarrhée	30	1	16	< 1
Vomissements	25	< 1	14	< 1
Constipation	13	< 1	10	0
Douleur abdominale	13	< 1	9	2
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>				
Pyrexie	57	7	33	2
Fatigue	39	2	37	1
Frissons	31	0	17	< 1
Œdème périphérique	21	< 1	9	< 1
Asthénie	12	1	14	< 1
<b>Troubles hépatobiliaires</b>				
Hausse de l'ALT	13	2	6	< 1
Hausse de l'AST	13	3	4	< 1
<b>Infections et infestations</b>				
Rhinopharyngite	12	0	10	0
Infection des voies urinaires	11	2	3	< 1
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Diminution de l'appétit	12	< 1	13	< 1
Hyperglycémie <sup>a</sup>	7	3	3	< 1
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Arthralgie	26	< 1	31	0
Douleur aux extrémités	15	1	17	< 1
Myalgie	13	< 1	13	0

	<b>Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. (N = 209)</b>		<b>Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + placebo (N = 211)</b>	
	<b>Tous grades confondus (%)</b>	<b>Grades 3 et 4 (%)</b>	<b>Tous grades confondus (%)</b>	<b>Grades 3 et 4 (%)</b>
<b>Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes)</b>				
CEC <sup>b,c</sup>	3	3	10	10
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Céphalées	33	< 1	30	1
Étourdissements	14	0	7	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Toux	21	0	21	0
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>				
Éruption cutanée	27	0	22	< 1
Sécheresse de la peau	12	0	16	0
Prurit	12	0	14	0
Dermatite acnéiforme	10	0	4	0
<b>Troubles vasculaires</b>				
Hypertension	25	6	16	6
Hémorragie <sup>d</sup>	19	2	15	2
Hypotension	6	2	3	< 1

<sup>a</sup> Incluant hyperglycémie, diabète de type 2, diabète sucré et hausse de la glycémie

<sup>b</sup> Incluant carcinome épidermoïde cutané in situ (maladie de Bowen) et kérato-acanthome

<sup>c</sup> En vertu du protocole, les cas de CEC devaient être déclarés comme des effets de grade 3

<sup>d</sup> Incluant hémorragies de siège intracrânien et gastrique

### **Effets indésirables moins courants du médicament observés au cours des essais cliniques portant sur MEKINIST en association avec le dabrafénib**

En plus des effets indésirables observés dans les études qui portaient sur l'emploi de MEKINIST en monothérapie, d'autres effets indésirables important sur le plan clinique sont survenus seulement ou plus souvent ou ont été plus graves durant l'emploi de MEKINIST en association avec le dabrafénib, qui ont touché moins de 10 % des patients ou ont été de grade 3 ou 4 chez moins de 2 % des patients qui recevaient 2 mg de MEKINIST 1 fois par jour en association avec 150 mg de dabrafénib 2 fois par jour dans la population de l'étude clinique de phase III ayant fait l'objet de l'analyse de l'innocuité :

**Troubles hématologiques et lymphatiques :** thrombocytopénie (4 %), leucopénie (4 %)

**Troubles cardiaques :** bradycardie (< 1 %)

**Troubles oculaires :** vision brouillée (3 %), atteinte visuelle (2 %), œdème périorbitaire (< 1 %), uvéite (< 1 %), décollement de la rétine (< 1 %)

**Troubles gastro-intestinaux :** xérostomie (8 %), stomatite (1 %), pancréatite (< 1 %)

**Troubles généraux :** inflammation des muqueuses (2 %), syndrome pseudogrippal (8 %), œdème facial (2 %)

**Troubles hépatobiliaires :** augmentation de la concentration sanguine de phosphatases alcalines (8 %), hausse du taux de gamma-glutamyltransférase (2 %)

**Troubles immunitaires :** hypersensibilité (< 1 %)

**Infections et infestations :** cellulite (3 %), folliculite (6 %), paronychie (2 %), éruption pustuleuse (3 %)

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** hyponatrémie (2 %), déshydratation (1 %), hypophosphatémie (4 %)

**Troubles locomoteurs et troubles du tissu conjonctif :** spasmes musculaires (9 %), élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase (3 %)

**Tumeurs bénignes, malignes ou non précisées (incluant kystes et polypes) :** kératose séborrhéique (4 %), papillome cutané (2 %), acrochordon (1 %), nouveau mélanome primitif (< 1 %)

**Troubles rénaux :** insuffisance rénale (< 1 %), néphrite granulomateuse/néphrite tubulo-interstitielle (< 1 %)

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** dyspnée (6 %), pneumopathie inflammatoire (< 1 %)

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** érythème (9 %), alopécie (7 %), sueurs nocturnes (6 %), hyperhidrose (7 %), hyperkératose (7 %), lésion cutanée (3 %), érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied) (5 %), kératose actinique (5 %), urticaire (3 %), panniculite, y compris érythème noueux (3 %), fissures cutanées (2 %), photosensibilité (2 %)

**Troubles vasculaires :** thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire (3 %), lymphœdème (< 1 %)

## Anomalies des résultats hématologiques et cliniques

**Tableau 4 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire (variation par rapport aux valeurs de départ) relevées lors de l'étude de phase III MEK115306 sur le mélanome inopérable ou métastatique**

	MEK115306			
	Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. (N = 209)		Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + placebo (N = 211)	
Terme retenu	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)
Hyperglycémie	65	6	57	4
Hypophosphatémie	38	4	35	7
Hyponatrémie	24	6	14	3
Hypoalbuminémie	53	1	27	0
Créatinine	10	< 1	7	< 1
Hausse du taux de phosphatase alcaline	50	< 1	25	< 1

### Traitement adjuvant du mélanome

#### *MEKINIST en association avec le dabrafénib*

Les Tableaux 5 et 6 présentent respectivement les effets indésirables du médicament et les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire relevés dans l'étude de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome (BRF115532), durant laquelle MEKINIST à 2 mg 1 fois par jour a été administré en association avec le dabrafénib à 150 mg 2 fois par jour (voir la section ESSAIS CLINIQUES). Les effets indésirables du médicament figurant dans le Tableau 5 ont été signalés chez au moins 10 % des patients traités par l'association de MEKINIST et de dabrafénib, ou ont été de grade 3 ou 4 chez au moins 2 % des patients traités par l'association.

**Tableau 5 Effets indésirables (%) survenus chez  $\geq 10\%$  (tous grades) ou chez  $\geq 2\%$  (grades 3 et 4) des patients traités par MEKINIST en association avec le dabrafénib au cours de l'étude sur le traitement adjuvant du mélanome (BRF115532)**

	Étude BRF115532			
	Dabrafénib 150 mg 2 f.p.j. + MEKINIST 2 mg 1 f.p.j. (N = 435)		Placebo (N = 432)	
	Tous grades (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3 et 4 (%)
<b>Troubles du système sanguin et lymphatique</b>				
Neutropénie <sup>1</sup>	10	5	< 1	NR
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Nausées	40	< 1	20	NR
Diarrhée	33	< 1	15	< 1
Vomissements	28	< 1	10	NR
Douleur abdominale <sup>2</sup>	16	< 1	11	< 1
Constipation	12	NR	6	NR
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>				
Pyrexie <sup>3</sup>	63	5	11	< 1
Fatigue <sup>4</sup>	59	5	37	< 1
Frissons	37	1	4	NR
Œdème périphérique <sup>5</sup>	16	< 1	6	NR
Syndrome pseudogrippal	15	< 1	7	NR
<b>Infections et infestations</b>				
Rhinopharyngite <sup>6</sup>	12	< 1	12	NR
<b>Anomalies des résultats d'épreuves biochimiques</b>				
Hausse du taux d'alanine aminotransférase <sup>7</sup>	17	4	2	< 1
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase <sup>8</sup>	16	4	2	< 1
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Diminution de l'appétit	11	< 1	6	NR
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Arthralgie	28	< 1	14	NR
Myalgie <sup>9</sup>	20	< 1	14	NR
Douleur aux extrémités	14	< 1	9	NR
Spasmes musculaires <sup>10</sup>	11	NR	4	NR
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Céphalées <sup>11</sup>	39	1	24	NR
Étourdissements <sup>12</sup>	11	< 1	10	NR

<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Toux <sup>13</sup>	17	NR	8	NR
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>				
Éruption cutanée <sup>14</sup>	37	< 1	16	< 1
Sécheresse cutanée <sup>15</sup>	14	NR	9	NR
Dermatite acnéiforme	12	< 1	2	NR
Erythème <sup>16</sup>	12	NR	3	NR
Prurit <sup>17</sup>	11	< 1	10	NR
<b>Troubles vasculaires</b>				
Hémorragie <sup>18</sup>	15	< 1	4	< 1
Hypertension <sup>19</sup>	11	6	8	2
<p><sup>1</sup> Le terme « neutropénie » comprend également la neutropénie fébrile et les cas de diminution de la numération des neutrophiles répondant aux critères de neutropénie.</p> <p><sup>2</sup> Le terme « douleur abdominale » comprend également la douleur abdominale haute et la douleur abdominale basse.</p> <p><sup>3</sup> Le terme « pyrexie » comprend également l'hyperthermie.</p> <p><sup>4</sup> Le terme « fatigue » comprend également l'asthénie et le malaise.</p> <p><sup>5</sup> Le terme « œdème périphérique » comprend également l'enflure périphérique.</p> <p><sup>6</sup> Le terme « rhinopharyngite » comprend également la pharyngite.</p> <p><sup>7</sup> Le terme « hausse du taux d'alanine aminotransférase » comprend également la hausse du taux d'enzymes hépatiques, l'augmentation des valeurs des épreuves de la fonction hépatique, les anomalies des épreuves de la fonction hépatique et l'hypertransaminasémie.</p> <p><sup>8</sup> Le terme « hausse du taux d'aspartate aminotransférase » comprend également l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques, l'augmentation des valeurs des épreuves de la fonction hépatique, les anomalies des épreuves de la fonction hépatique et l'hypertransaminasémie.</p> <p><sup>9</sup> Le terme « myalgie » comprend également la douleur musculosquelettique et la douleur thoracique musculosquelettique.</p> <p><sup>10</sup> Le terme « spasmes musculaires » comprend également la raideur musculosquelettique.</p> <p><sup>11</sup> Le terme « céphalées » comprend également la céphalée par tension nerveuse.</p> <p><sup>12</sup> Le terme « étourdissements » comprend également les vertiges.</p> <p><sup>13</sup> Le terme « toux » comprend également la toux productive.</p> <p><sup>14</sup> Le terme « éruption cutanée » comprend également l'éruption cutanée maculopapuleuse, l'éruption cutanée généralisée, l'éruption cutanée érythémateuse, l'éruption cutanée papuleuse, l'éruption cutanée prurigineuse, l'éruption cutanée nodulaire, l'éruption cutanée vésiculaire et l'éruption cutanée pustuleuse.</p> <p><sup>15</sup> Le terme « sécheresse cutanée » comprend également le xérosis et la xérodermie.</p> <p><sup>16</sup> Le terme « érythème » comprend également l'érythème généralisé.</p> <p><sup>17</sup> Le terme « prurit » comprend également le prurit généralisé et le prurit génital.</p> <p><sup>18</sup> Le terme « hémorragie » comprend une liste exhaustive de centaines de termes qui indiquent des manifestations hémorragiques.</p> <p><sup>19</sup> Le terme « hypertension » comprend également la crise hypertensive.</p> <p>NR : non rapporté</p>				

## **Effets indésirables moins courants du médicament observés au cours des essais cliniques portant sur MEKINIST en association avec le dabrafénib**

Les autres effets indésirables cliniquement pertinents rapportés chez < 10 % des patients ou qui étaient de grade 3 ou 4 chez < 2 % des patients pendant l'emploi de MEKINIST en association avec le dabrafénib dans la population ayant fait l'objet de l'analyse d'innocuité dans le cadre de l'étude clinique de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome sont énumérés ci-dessous :

**Troubles oculaires :** vision trouble (6 %), uvéite (1 %), chorioretinopathie\* (1 %), décollement de la rétine\*\* (1 %)

**Anomalies des résultats d'épreuves biochimiques :** hausse du taux de phosphatase alcaline (7 %), diminution de la fraction d'éjection (5 %)

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** rhabdomyolyse (< 1 %)

**Troubles rénaux et urinaires :** insuffisance rénale (< 1 %)

**Troubles cutanés et sous-cutanés :** érythrodysesthésie palmo-plantaire (6 %)

\* Le terme « chorioretinopathie » comprend également le trouble chorioretinien.

\*\* Le terme « décollement de rétine » comprend également le décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien maculaire et le décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien.



**Tableau 6 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire (variation par rapport aux valeurs de départ) relevées lors de l'étude de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome (BRF115532)**

Épreuve	MEKINIST + dabrafénib		Placebo	
	Tous grades (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3 et 4 (%)
<b>Hématologie<sup>a</sup></b>				
Neutropénie	47	6	12	< 1
Leucopénie	43	3	10	< 1
Lymphopénie	26	5	6	< 1
Anémie	25	< 1	6	< 1
<b>Fonction hépatique</b>				
Hausse de l'AST <sup>b</sup>	57	6	11	< 1
Hausse de l'ALT <sup>c</sup>	48	5	18	< 1
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline <sup>a</sup>	38	1	6	< 1
<b>Biochimie</b>				
Hyperglycémie <sup>d</sup>	63	3	47	< 1
Hypophosphatémie <sup>e</sup>	42	7	10	< 1
Hypoalbuminémie <sup>a</sup>	25	< 1	< 1	0
Hyponatrémie <sup>a</sup>	16	3	3	< 1

<sup>a</sup> Le dénominateur de ces épreuves de laboratoire est de 431 pour l'association MEKINIST-dabrafénib et de 428 pour le placebo.

<sup>b</sup> Le dénominateur de ces épreuves de laboratoire est de 430 pour l'association MEKINIST-dabrafénib et de 426 pour le placebo.

<sup>c</sup> Le dénominateur de ces épreuves de laboratoire est de 429 pour l'association MEKINIST-dabrafénib et de 428 pour le placebo.

<sup>d</sup> Le dénominateur de ces épreuves de laboratoire est de 430 pour l'association MEKINIST-dabrafénib et de 427 pour le placebo.

<sup>e</sup> Le dénominateur de ces épreuves de laboratoire est de 431 l'association MEKINIST-dabrafénib et de 427 pour le placebo.

## **Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique**

### ***MEKINIST en association avec le dabrafénib***

Les Tableaux 7 et 8 présentent respectivement les effets indésirables du médicament et les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire relevés dans l'étude de phase II sur le CPNPC durant laquelle MEKINIST à 2 mg 1 fois par jour a été administré en association avec le dabrafénib à 150 mg 2 fois par jour (voir PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES). Les effets indésirables courants figurant dans le Tableau 7 ont été signalés chez au moins 10 % des patients traités par l'association de MEKINIST et de dabrafénib ou ont été de grade 3 ou 4 chez au moins 2 % des patients du groupe traité par l'association.

**Tableau 7 Effets indésirables survenus chez au moins 10 % (tous grades confondus) ou au moins 2 % (grades 3 et 4) des patients qui recevaient MEKINIST en association avec le dabrafénib dans le cadre de l'étude BRF113928 sur le CPNPC**

	Étude BRF113928	
	MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. + dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. (N = 93)	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>		
Anémie	16	4
Neutropénie <sup>1</sup>	15	8
Leucopénie	6	2
<b>Troubles cardiaques</b>		
Baisse de la fraction d'éjection	9	4
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	46	0
Vomissements	37	3
Diarrhée	33	2
Baisse de l'appétit	28	0
Constipation	16	0
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Pyrexie	55	5
Asthénie <sup>2</sup>	47	6
Œdème périphérique	34	0
Frissons	24	1
<b>Paramètres biologiques</b>		
Perte de poids	13	1
Augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines	12	0
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	11	2
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	10	4
Gain de poids	10	3
Hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase	2	2
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hyponatrémie	14	9
Déshydratation	8	3
Hypercalcémie	3	2
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	16	0
Myalgie	13	0
Spasmes musculaires	10	0
<b>Néoplasmes bénins, malins et non précisés (incluant kystes et polypes)</b>		
Carcinome épidermoïde cutané	3	2

	<b>Étude BRF113928</b>	
	<b>MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. + dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. (N = 93)</b>	
	<b>Tous grades confondus (%)</b>	<b>Grades 3 et 4 (%)</b>
<b>Affections du système nerveux</b>		
Céphalées	16	0
Étourdissements	14	0
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Néphrite tubulo-interstitielle	2	2
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	23	0
Dyspnée	15	2
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Sécheresse de la peau	32	1
Éruption cutanée <sup>3</sup>	31	3
Prurit <sup>4</sup>	15	2
Hyperkératose <sup>5</sup>	13	1
Érythème	10	0
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hémorragie <sup>6</sup>	26	3
Hypotension	15	2
Hypertension	8	6
Embolie pulmonaire	4	2
<sup>1</sup> La neutropénie comprend la neutropénie et la baisse de la numération des neutrophiles qualifiée comme une manifestation de la neutropénie. <sup>2</sup> L'asthénie comprend également la fatigue et le malaise. <sup>3</sup> L'éruption cutanée comprend l'éruption cutanée, l'éruption cutanée généralisée, l'éruption cutanée papuleuse, l'éruption cutanée maculaire, l'éruption cutanée maculo-papuleuse et l'éruption cutanée pustuleuse. <sup>4</sup> Le prurit comprend le prurit, le prurit généralisé et le prurit oculaire. <sup>5</sup> L'hyperkératose comprend l'hyperkératose, la kératose actinique, la kératose séborrhéique et la kératose pileaire. <sup>6</sup> L'hémorragie comprend des cas d'hémoptysie, d'hématome, d'épistaxis, de purpura, d'hématurie, d'hémorragie sous-arachnoïdienne, d'hémorragie de siège gastrique, d'hémorragie de la vessie, de contusion, d'hématochézie, d'hémorragie au point d'injection, de melæna, d'hémorragie pulmonaire et d'hémorragie rétropéritonéale.		

### **Effets indésirables moins courants du médicament observés au cours des essais cliniques portant sur MEKINIST en association avec le dabrafénib**

Les autres effets indésirables cliniquement pertinents liés à MEKINIST rapportés chez moins de 10 % des patients ou qui étaient de grade 3 ou 4 chez moins de 2 % des patients pendant l'emploi de MEKINIST en association avec le dabrafénib dans la population ayant fait l'objet de l'analyse d'innocuité dans le cadre de l'essai clinique de phase II sur le CPNPC sont présentés ci-dessous.

**Troubles oculaires** : décollement de la rétine ou de l'épithélium pigmentaire rétinien (2 %)

**Troubles gastro-intestinaux** : pancréatite aiguë (1 %)

**Troubles rénaux et urinaires** : insuffisance rénale (3 %)

### Anomalies des résultats hématologiques et cliniques

**Tableau 8 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire (variation par rapport aux valeurs de départ) relevées lors de l'étude de phase II BRF113928**

Terme privilégié	Étude BRF113928	
	MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. + dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. (N = 93) <sup>1</sup>	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 <sup>2</sup> (%)
Hyperglycémie	71	9
Hyponatrémie	57	17
Hypophosphatémie	36	7
Créatinémie	21	1
Hausse du taux de phosphatases alcalines	64	0
Hausse du taux d'ASAT	61	4
Anémie	46	10
Leucocytopénie	48	8
Neutropénie	44	8
Lymphocytopénie	42	14
Thrombocytopénie	16	1

<sup>1</sup> Le dénominateur de ces épreuves de laboratoire est de n = 90, sauf pour l'anémie, la leucocytopénie, la neutropénie, la lymphocytopénie et la thrombocytopénie (n = 91)

<sup>2</sup> La hausse du taux d'ASAT (n = 1), la lymphocytopénie (n = 1), la neutropénie (n = 1), l'hypophosphatémie (n = 1) et l'hyponatrémie (n = 1) ont été les seuls effets indésirables de grade 4

### Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été observés après l'homologation de MEKINIST; il s'agit de cas signalés spontanément et d'effets indésirables graves provenant de registres, d'études commanditées par des investigateurs, d'études de pharmacologie clinique et d'études exploratoires sur des indications non approuvées.

**Troubles gastro-intestinaux** : colite, perforation gastro-intestinale

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : rhabdomyolyse

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

On n'a pas réalisé d'études officielles sur les interactions médicamenteuses pouvant survenir avec MEKINIST.

Le métabolisme du tramétinib repose principalement sur la désacétylation assurée par des enzymes hydrolytiques (y compris les carboxylestérases). Lors d'analyses sur des microsomes et des hépatocytes, le tramétinib s'est révélé stable sur le plan métabolique et a fait preuve d'une faible clairance intrinsèque. Le métabolisme oxydatif (dépendant du NADPH) du tramétinib marqué au carbone 14 s'est révélé très faible, tant dans des microsomes hépatiques humains (~ 1 %) que dans des isoenzymes du CYP recombinantes (~ 3 %).

### Interactions médicament-médicament

**Effets du tramétinib sur les enzymes du métabolisme médicamenteux et les protéines de transport :** D'après des données *in vitro*, le tramétinib n'inhibe pas les isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 et CYP3A4. *In vitro*, l'inhibition des isoenzymes CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19 s'est produite à des concentrations de tramétinib plusieurs (de 9 à > 100) fois supérieures aux concentrations thérapeutiques ; on ne s'attend donc pas à observer d'interaction avec des substrats de ces isoenzymes.

Dans des conditions *in vitro*, le tramétinib est un inducteur de l'isoenzyme CYP3A4 et un inhibiteur des protéines de transport OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp et BCRP. Compte tenu de la dose peu élevée et de la faible exposition générale en contexte clinique par rapport à la puissance de l'inhibition ou de l'induction observée *in vitro*, il est peu probable que le traitement par le tramétinib ait un effet sur la cinétique des substrats de la CYP3A4 et des protéines de transport.

**Effets d'autres médicaments sur le tramétinib :** Le tramétinib n'est que faiblement métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 et n'est pas un substrat des protéines de transport BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 et MATE1. Le tramétinib est désacétylé par l'intermédiaire de carboxylestérases. Les interactions médicamenteuses par compétition pour les carboxylestérases ont été rapportées et pourraient influencer l'exposition au tramétinib. Dans des conditions *in vitro*, le tramétinib est un substrat de la protéine de transport d'efflux Pgp, mais il est peu probable qu'il soit significativement affecté par l'inhibition de ce transporteur étant donné sa haute perméabilité passive et sa grande biodisponibilité.

**Médicaments qui allongent l'intervalle PR :** MEKINIST peut être associé à un allongement, proportionnel à la concentration, de l'intervalle PR (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Effets cardiovasculaires). On doit donc user de prudence lors de l'administration concomitante de MEKINIST et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle PR, dont, entre autres, les antiarythmiques, les

bêtabloquants, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, les glucosides digitaliques, les modulateurs des récepteurs de la sphingosine -1-phosphate et certains inhibiteurs de la protéase du VIH.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Dose recommandée et modification posologique**

#### ***Posologie recommandée***

Lorsque MEKINIST est administré en association avec le dabrafénib, consulter la monographie du dabrafénib pour obtenir toutes les directives posologiques.

Les schémas posologiques recommandés sont les suivants :

**MEKINIST en monothérapie** : 2 mg par voie orale 1 fois par jour avec un grand verre d'eau.

**En association avec le dabrafénib** : 2 mg de MEKINIST par voie orale 1 fois par jour avec 150 mg (2 capsules dosées à 75 mg) de dabrafénib par voie orale 2 fois par jour (dose quotidienne totale de 300 mg).

MEKINIST, seul ou associé au dabrafénib, doit être pris sans nourriture avec un grand verre d'eau, au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Quand MEKINIST et le dabrafénib sont pris en association, la dose unique quotidienne de MEKINIST doit être prise toujours à la même heure chaque jour, avec la dose du matin ou la dose du soir de dabrafénib.

#### **Mélanome inopérable ou métastatique et CPNPC métastatique**

La poursuite du traitement est recommandée jusqu'à la reprise de l'évolution du mélanome ou l'apparition de manifestations de toxicité inacceptables (voir le Tableau 9).

#### **Traitement adjuvant du mélanome**

Poursuivre le traitement pendant une période de 12 mois, à moins de reprise de l'évolution du mélanome ou d'apparition de manifestations de toxicité inacceptables (voir le Tableau 9).

#### ***Modifications posologiques***

La prise en charge des effets indésirables peut exiger l'interruption du traitement, la réduction de la dose ou l'abandon du traitement (voir le Tableau 9). S'il faut réduire la posologie de MEKINIST à moins de 1 mg, 1 fois par jour, l'arrêt définitif du traitement s'impose.

**Tableau 9 Ajustements posologiques recommandés : MEKINIST en monothérapie ou en association avec le dabrafénib**

Effet indésirable <sup>a</sup>	MEKINIST
<b>Peau</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Éruption cutanée de grade 2 (tolérable)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réduire la dose de 0,5 mg ou, si le patient prend 1 mg/jour, cesser le traitement.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Éruption cutanée intolérable de grade 2 ou éruption de grade <math>\geq 3</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le traitement jusqu'à 3 semaines. S'il y a amélioration en l'espace de 3 semaines, reprendre le traitement en réduisant la dose (de 0,5 mg) ou, si le patient prend 1 mg/jour, cesser le traitement.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Éruption cutanée intolérable de grade 2 ou éruption de grade <math>\geq 3</math> qui ne s'atténue pas dans les 3 semaines suivant l'interruption du traitement par MEKINIST</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abandonner définitivement MEKINIST.</li> </ul>
<b>Cœur</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Baisse absolue et asymptomatique de la FEVG initiale <math>\geq 10</math> %, ramenant la FEVG sous la limite inférieure normale (LIN) en vigueur dans l'établissement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le traitement jusqu'à 4 semaines.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Baisse absolue et asymptomatique de la FEVG initiale <math>\geq 10</math> %, ramenant la FEVG sous la LIN, puis normalisation de la FEVG dans les 4 semaines suivant l'interruption du traitement par MEKINIST</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reprendre le traitement en réduisant la dose (de 0,5 mg) ou, si le patient prend 1 mg/jour, cesser le traitement.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Baisse absolue de la FEVG initiale <math>\geq 10</math> %, ramenant la FEVG sous la LIN, sans normalisation de la FEVG dans les 4 semaines suivant l'interruption du traitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abandonner définitivement MEKINIST.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuffisance cardiaque congestive symptomatique</li> <li>Baisse absolue de la FEVG initiale <math>\geq 20</math> % ramenant la FEVG sous la LIN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abandonner définitivement MEKINIST.</li> </ul>
<b>Réaction fébrile au médicament</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Température entre 38,5 et 40 °C sans complications</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poursuivre l'administration de MEKINIST sans modifier la dose.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Forte fièvre (température &gt; 40 °C) ou tout état fébrile compliqué de frissons, d'hypotension, de déshydratation ou d'insuffisance rénale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspendre l'administration de MEKINIST jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe, puis reprendre le traitement à la même dose ou à dose réduite.</li> </ul>
<b>Yeux</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) de grade 2 ou 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspendre l'administration de MEKINIST jusqu'à 3 semaines.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Décollement de l'EPR de grade 2 ou 3 qui s'atténue (retourne au grade 0 ou 1) en l'espace de 3 semaines</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si l'EPR revient au grade 0 ou 1 en l'espace de 3 semaines, reprendre le traitement en réduisant la dose (de 0,5 mg) ou, si le patient prend 1 mg/jour, cesser le traitement.</li> </ul>

Effet indésirable <sup>a</sup>	MEKINIST
<ul style="list-style-type: none"> <li>Décollement de l'EPR de grade 2 ou 3 qui ne s'atténue pas (ne retourne pas au grade ≤ 1) en l'espace de 3 semaines OU qui réapparaît (tout grade) après la suspension du traitement ou la réduction de la dose.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abandonner définitivement MEKINIST.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Occlusion veineuse rétinienne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abandonner définitivement MEKINIST.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Uvéite qui ne s'atténue pas en dépit du traitement local</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspendre l'administration de MEKINIST jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe, puis reprendre le traitement à la même dose ou à dose réduite.</li> </ul>
<b>Poumons</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumopathie interstitielle ou inflammatoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abandonner définitivement MEKINIST.</li> </ul>
<b>Autre</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Effet indésirable de grade 1 ou 2 (tolérable)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poursuivre l'administration de MEKINIST sans modifier la dose. Assurer le suivi dicté par l'état clinique.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Effet indésirable de grade 2 (intolérable) OU 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspendre l'administration de MEKINIST jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe ou retourne au grade 1. Réduire la dose d'un palier à la reprise du traitement.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Effet indésirable de grade 4 OU effet de grade 3 qui ne retourne pas au grade 0 ou 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abandonner définitivement MEKINIST.</li> </ul>

<sup>a</sup> Classification de l'intensité des effets indésirables cliniques suivant la version 4.0 de la terminologie commune des effets indésirables (CTC-AE)

**Tableau 10 Paliers recommandés de réduction des doses de MEKINIST**

Paliers de réduction de la dose de MEKINIST	
Premier palier	1,5 mg, 1 fois par jour
Deuxième palier	1 mg, 1 fois par jour
En cas d'intolérance à la dose de 1 mg, 1 fois par jour	Abandonner MEKINIST

### **Considérations posologiques**

**Enfants :** L'emploi de MEKINIST n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) (voir la section INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

**Personnes âgées :** Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez le patient âgé de plus de 65 ans (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

**Insuffisance rénale :** Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée. En l'absence de données cliniques portant sur l'emploi de MEKINIST chez le patient atteint d'insuffisance rénale sévère, on ignore s'il faut adapter la dose initiale chez ce type de patient (voir la section MISES EN GARDE



ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

**Insuffisance hépatique :** Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en présence d'insuffisance hépatique légère. En l'absence de données cliniques sur l'emploi de MEKINIST chez le patient atteint d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, on ignore s'il faut adapter la dose initiale chez ce type de patient (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

### **Oubli d'une dose**

Si le patient oublie une dose de MEKINIST, il ne doit pas la prendre s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose.

## **SURDOSAGE**

### **Signes et symptômes**

Aucun cas d'administration de MEKINIST à une dose supérieure à 4 mg une fois par jour n'a été rapporté pendant les études cliniques. On a toutefois évalué, dans le cadre d'une étude clinique, l'effet de prises orales atteignant 4 mg une fois par jour et de doses d'attaque atteignant 10 mg administrées deux jours consécutifs à un petit nombre de sujets. Les doses dépassant la dose recommandée de 2 mg 1 fois par jour par voie orale ont été associées à une plus forte fréquence d'effets toxiques, dont le décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien.

### **Traitement**

Il n'existe pas d'antidote spécifique de MEKINIST. En cas de surdosage présumé, on doit suspendre le traitement par MEKINIST et fournir des soins de soutien. Advenant une réaction défavorable, on doit traiter les symptômes. L'hémodialyse ne devrait pas stimuler l'élimination du tramétinib, qui a une forte affinité de liaison pour les protéines plasmatiques.

<p>Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

MEKINIST en monothérapie : Le tramétinib est une petite molécule qui inhibe les protéines MEK1 et MEK2 (des kinases dont l'activation dépend d'un signal extracellulaire, appartenant à la superfamille MAPK des kinases activées par les mitogènes). Les protéines MEK1 et MEK2 font partie de la voie MAPK. La voie effectrice RAS (RAF-MEK-ERK) est indispensable à la transduction des signaux mitogènes mettant en jeu les récepteurs de la tyrosine kinase et donnant lieu à une série de réactions cellulaires : prolifération, différenciation, inflammation et apoptose. L'activation consécutive de la voie MAPK, qui stimule la prolifération des cellules, découle du signal des oncogènes *BRAF* et *RAS* transmis par l'intermédiaire de MEK1 et de MEK2. Souvent isolées dans certains types de tumeurs cancéreuses, les mutations de *BRAF* sont présentes dans environ 50 % des mélanomes. Le tramétinib a une activité inhibitrice allostérique et réversible, ciblant sélectivement l'activation et l'activité kinase de MEK1 et de MEK2. Les concentrations nécessaires à l'inhibition de la moitié (CI<sub>50</sub>) des formes non phosphorylées de MEK1 et MEK2 s'établissent à 0,7 et à 0,9 nM, respectivement. Dans le cas des formes phosphorylées de MEK1 et MEK2, les CI<sub>50</sub> sont de 13,2 et de 10,7 nM, respectivement. Le tramétinib inhibe la croissance des cellules de mélanome et de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) contenant la mutation V600E de *BRAF*, *in vitro*, et a une activité antitumorale sur les modèles de xénogreffe de mélanome contenant cette mutation.

MEKINIST en association avec le dabrafénib : Le dabrafénib est une petite molécule qui inhibe les kinases RAF, notamment *BRAF*. Des mutations oncogéniques du gène *BRAF* mènent à une activation constitutive de la voie MAPK (kinases activées par les mitogènes) mettant également en jeu RAS/RAF/MEK/ERK, ce qui peut favoriser la prolifération des cellules tumorales. Le dabrafénib et le tramétinib inhibent cette voie conjointement en agissant respectivement sur les kinases RAF et MEK. L'association de dabrafénib et de tramétinib a un effet synergique sur les lignées cellulaires de mélanomes exprimant une mutation V600 du gène *BRAF* et de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant une mutation V600E et retarde l'apparition d'une résistance des xénogreffes de mélanome contenant la mutation V600 du gène *BRAF*.

### Pharmacodynamie

Chez les patients (n = 5-6) atteints de mélanome contenant une mutation du gène *BRAF*, l'administration du tramétinib (1 mg ou 2 mg 1 fois par jour) entraîne des modifications liées à la dose touchant les biomarqueurs, notamment l'inhibition de la kinase ERK phosphorylée, l'inhibition de Ki67 (marqueur de prolifération cellulaire) et la hausse du taux de p27 (marqueur d'apoptose).

**Effets cardiovasculaires** : On a d'abord évalué l'effet de MEKINIST sur les paramètres électrocardiographiques (ECG) dans le cadre de la toute première étude menée chez des humains pour établir le lien entre les paramètres ECG mesurés manuellement et la concentration plasmatique du tramétinib, au moyen d'un modèle non linéaire à effet

mixte. L'analyse des données recueillies chez 50 patients portait sur 498 valeurs appariées (paramètres ECG et concentrations plasmatiques du tramétinib) recueillies le 1<sup>er</sup> et le 15<sup>e</sup> jour. La pente (IC à 95 %) reflétant le lien entre l'exposition au médicament et l'intervalle PR était positive (0,371 [0,223 – 0,519] ms/ng/mL), ce qui indique que l'intervalle PR s'allonge à mesure que la concentration de tramétinib augmente. À la C<sub>max</sub> (22,2 ng/mL [moyenne géométrique]), on prévoit un allongement médian de l'intervalle PR de 8,3 ms (limite supérieure de l'IC à 95 % : 10,9 ms). À la C<sub>max</sub> (32,9 ng/mL [valeur maximale]), on prévoit un allongement médian de l'intervalle PR de 12,2 ms (limite supérieure de l'IC à 95 % : 16,2 ms). Les pentes relatives au lien entre la concentration de tramétinib et l'intervalle QTc, le complexe QRS et la fréquence cardiaque n'étaient pas statistiquement significatives.

Au cours d'une étude où l'on a évalué l'intervalle QT au moyen d'une formule modifiée auprès de porteurs de tumeurs solides, 35 patients ont reçu un placebo le 1<sup>er</sup> jour, puis une dose unique de 2 mg de MEKINIST du 2<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour de l'étude. Le 15<sup>e</sup> jour, 27 patients ont reçu une dose unique de 3 mg de MEKINIST (dose suprathérapeutique) et les 3 autres, une dose de 2 mg de MEKINIST. L'étude n'a mis en évidence aucun potentiel d'altération de l'intervalle QTcF par MEKINIST après l'administration de doses répétées de 2 mg du médicament, y compris une dose suprathérapeutique de 3 mg le 15<sup>e</sup> jour de l'étude. L'analyse des données électrocardiographiques recueillies par moniteur Holter a révélé un allongement de l'intervalle PR et un ralentissement de la fréquence cardiaque significatif sur le plan statistique. L'allongement maximal moyen de l'intervalle PR initial mesuré durant le traitement par MEKINIST a été de 25,3 ms, comparativement à 6,0 ms sous placebo. Comme suite au traitement par MEKINIST, le ralentissement maximal moyen de la fréquence cardiaque initiale a été de 11,5 bpm pendant le traitement par MEKINIST, comparativement à 3,0 bpm par suite de l'administration du placebo.

De façon générale, les résultats de la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) sur 24 heures ont montré une hausse des valeurs tensionnelles initiales. La tension diastolique maximale relevée par rapport aux valeurs initiales moyennes de 71,2 mm Hg s'est chiffrée en moyenne à 81,4 mm Hg. La tension systolique maximale relevée par rapport aux valeurs initiales moyennes de 120,1 mm Hg s'est chiffrée en moyenne à 131,7 mm Hg après le traitement par MEKINIST. La FEVG mesurée 16 jours après le traitement était plus faible qu'elle ne l'était au début chez 20 (57 %) patients. La réduction a été de 10 à 19 % chez 6 (17 %) patients ; aucune réduction supérieure à 20 % n'a été relevée. Aucun changement cliniquement significatif n'a été noté par rapport au départ quant aux autres paramètres de l'ECG ou à la FEVG.

### **Pharmacocinétique**

Le comportement pharmacocinétique du tramétinib a été caractérisé après l'administration par voie orale de doses uniques et de doses multiples. Chez les patients, ce comportement obéit à un modèle à deux compartiments avec absorption de premier ordre en deux phases successives.

**Absorption :** Après l'administration de tramétinib par voie orale, le temps médian écoulé avant l'obtention de la  $C_{max}$  est de 1,5 heure (Tableau 11). La biodisponibilité moyenne absolue d'un comprimé unique de 2 mg correspond à 72 % de celle d'une microdose administrée par voie intraveineuse (i.v.). Après l'administration de doses multiples, la hausse de l'exposition au médicament ( $C_{max}$  et ASC) est proportionnelle à la dose. Après la prise d'une dose de 2 mg/jour, les moyennes géométriques de la  $C_{max}$ , de l'ASC<sub>(0-τ)</sub> et de la concentration juste avant la prise suivante (creux plasmatique) s'établissent respectivement à 22,2 ng/mL, à 370 ng\*h/mL (Tableau 11) et à 12,1 ng/mL, et le rapport entre le zénith et le nadir (pic/creux) est faible (1,8). Ces valeurs varient peu entre sujets (< 28 %).

La  $C_{max}$  et l'ASC<sub>(0-168 h)</sub> observées après la prise du tramétinib en dose unique à jeun baissent de 70 % et de 24 %, respectivement lorsque le tramétinib est pris avec un repas hypercalorique riche en matières grasses (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Distribution :** Le tramétinib se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion de 97,4 %. Après l'administration d'une microdose de 5 µg par voie i.v., son volume de distribution est de 1 060 L.

**Métabolisme :** D'après les résultats d'études *in vitro*, le métabolisme du tramétinib repose principalement sur la désacétylation avec ou sans mono-oxygénation, ou en association avec des voies de glucuronoconjugaison. Après l'administration d'une dose unique (2 mg) de tramétinib marqué au carbone 14, la molécule mère représente environ 50 % de la radioactivité présente dans la circulation. La désacétylation est assurée par des carboxylestérases (c.-à-d. la carboxylestérase 1b/c et 2) et peut aussi être assurée par d'autres enzymes hydrolytiques. Des études *in vitro* ont démontré que le métabolite désacétylé (M5) est actif. Cela dit, comme l'exposition à celui-ci n'équivaut qu'à environ 10 % de l'exposition à la molécule mère, il est improbable qu'il contribue à l'effet clinique du tramétinib.

**Élimination :** Administré répétitivement à raison de 2 mg une fois par jour durant plusieurs jours, le tramétinib s'accumule suivant un rapport moyen de 6,0. Sa demi-vie d'élimination terminale moyenne a été de 127 heures (5,3 jours) après la prise d'une dose unique et une période d'échantillonnage de 7 jours (Tableau 11), mais s'est allongée (passant à 11 jours) avec une plus longue période d'échantillonnage (10 jours), sans doute en raison de l'élimination du médicament des compartiments profonds. On estime que l'état d'équilibre a été atteint en l'espace de 15 à 20 jours de traitement à la dose de 2 mg 1 fois par jour. Chez les patients recevant un traitement continu selon ce schéma, le ratio d'accumulation moyen du 15<sup>e</sup> jour comparativement au 1<sup>er</sup> jour s'est établi à 6,5 (IC à 95 % : de 5,5 à 7,6). L'élimination plasmatique du tramétinib administré par voie i.v. est de 3,21 L/h.

En raison de la longue demi-vie du tramétinib, une faible proportion de la dose totale (< 50 %) est récupérée au cours des 10 jours suivant la prise orale d'une solution contenant une dose unique de tramétinib radiomarqué. Le tramétinib marqué au carbone 14 et pris par voie orale est principalement excrété par voie fécale ; plus de 80 %

de la radioactivité excrétée est récupérée dans les fèces, alors que moins de 19 % de la radioactivité excrétée l'est dans les urines. La molécule mère représente moins de 0,1 % de la dose récupérée dans les urines.

**Association avec le dabrafénib :** L'administration concomitante de MEKINIST à 2 mg 1 fois par jour et de dabrafénib à 150 mg 2 fois par jour a entraîné des augmentations de 16 % de la  $C_{max}$  et de 23 % de l'ASC du dabrafénib à l'état d'équilibre. Une petite diminution de la biodisponibilité du tramétinib a également été observée lorsqu'il était administré en association avec le dabrafénib, correspondant à une diminution de l'ASC du tramétinib de 12 % (estimation à partir d'une analyse démographique des paramètres pharmacocinétiques)

**Tableau 11 Résumé des paramètres pharmacocinétiques du tramétinib chez des patients cancéreux**

Étude	$T_{max}$ (h) Médiane (Extrêmes)	$C_{max}$ (ng/mL) Moyenne géométrique (IC à 95 %)	ASC <sup>a</sup> (ng*h/mL) Moyenne géométrique (IC à 95 %)	$t_{1/2}$ (h) Moyenne géométrique (IC à 95 %)
Dose unique de 2 mg <sup>b</sup> (n = 22)	1,5 (1,0 et 4,0)	9,1 (de 7,2 à 11,6)	415 (de 359 à 479)	127 (de 113 à 143)
Doses multiples (jour 15) <sup>c, d</sup> (n = 13)	1,8 (1,0 et 3,0)	22,2 (de 18,7 à 26,4)	370 (de 320 à 427)	s.o.

IC : intervalle de confiance ; s.o. : sans objet

<sup>a</sup> ASC : aire sous la courbe des concentrations calculées jusqu'à l'infini (0-∞) pour la dose unique et calculées jusqu'à la dose suivante (0-τ) pour les doses multiples

<sup>b</sup> Données tirées de l'étude de phase I portant sur les effets de la nourriture (prise du médicament à jeun)

<sup>c</sup> Dose de 2 mg, 1 fois par jour ; incluant les patients qui ont reçu la dose d'attaque

<sup>d</sup> Données tirées de l'étude de phase I portant pour la première fois sur l'humain

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Enfants :** La pharmacocinétique du tramétinib n'a pas été étudiée chez les enfants.

**Personnes âgées :** D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, l'âge du patient n'a pas d'effet clinique pertinent sur la pharmacocinétique du tramétinib.

**Sexe/poids :** D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, le sexe et le poids du sujet ont une incidence sur la clairance du tramétinib pris par voie orale. Chez les femmes (supposant un poids médian de 79 kg), la clairance est 21 % moins élevée (4,9 vs 6,2 L/h) et l'ASC, 25 % plus élevée (402 vs 322 ng•h.mL) que chez les hommes.

**Race/origine ethnique :** On ne dispose pas de suffisamment de données pour évaluer l'éventuel effet de l'appartenance raciale ou ethnique sur la pharmacocinétique du tramétinib.

**Insuffisance hépatique :** On n'a pas évalué les paramètres pharmacocinétiques de MEKINIST en présence d'insuffisance hépatique. À l'issue d'une analyse pharmacocinétique de population, on n'a pas observé d'écart significatif entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubinémie totale  $\leq$  LSN [limite supérieure de la normale] et AST  $>$  LSN, ou bilirubine totale  $>$  1,0 à 1,5 fois la LSN, sans égard au taux d'AST) et les patients ayant une fonction hépatique normale quant à la clairance du tramétinib pris par voie orale. On ne dispose pas de données sur l'emploi de MEKINIST chez le patient atteint d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Insuffisance rénale :** On n'a pas évalué les paramètres pharmacocinétiques de MEKINIST en présence d'insuffisance rénale. Dans le cadre d'une analyse de population, la pharmacocinétique du tramétinib a été caractérisée chez 223 des patients admis aux études cliniques qui étaient atteints d'insuffisance rénale légère et 35 patients atteints d'insuffisance rénale modérée. L'insuffisance rénale légère ( $60 \leq \text{DFG} < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) ou modérée ( $30 \leq \text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) n'a pas eu d'effet sur la clairance du tramétinib pris par voie orale ( $< 6 \%$  pour les deux groupes de patients par rapport à ceux dont la fonction rénale était intacte). On ne dispose pas de données sur l'emploi de MEKINIST chez le patient atteint d'insuffisance rénale sévère (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) dans le contenant d'origine. Craint la lumière et l'humidité. Garder le flacon bien fermé. Ne pas jeter le sachet contenant l'agent dessiccateur.

Une fois ouvert, le flacon peut être conservé pendant 30 jours à une température n'excédant pas 30 °C.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé MEKINIST à 0,5 mg, jaune, pelliculé et de forme ovale biconvexe modifiée porte l'inscription « GS » sur une face et « TFC » sur l'autre. Flacons de 30 comprimés, contenant un dessiccateur au gel de silice.

Chaque comprimé MEKINIST à 2 mg, rose, pelliculé, biconvexe et rond porte l'inscription « GS » sur une face et « HMJ » sur l'autre. Flacons de 30 comprimés, contenant un dessiccateur au gel de silice.

Les comprimés MEKINIST contiennent du diméthylsulfoxyde de tramétinib (1:1) équivalant à 0,5 ou à 2 mg de tramétinib ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, hypromellose, stéarate de magnésium (source végétale), mannitol, cellulose microcristalline, silice (colloïdale) et laurylsulfate de sodium. L'enrobage des comprimés contient les substances suivantes : hypromellose,

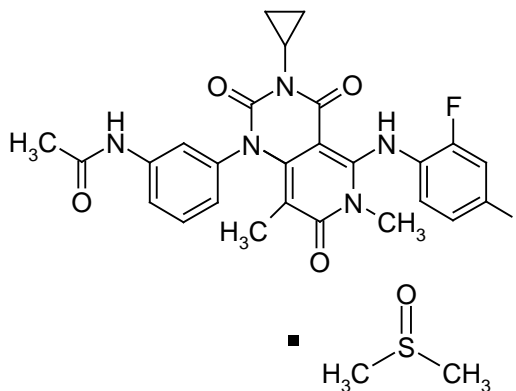
polyéthylèneglycol et dioxyde de titane. Les comprimés à 0,5 mg renferment aussi de l'oxyde de fer jaune, et les comprimés à 2 mg contiennent de l'oxyde de fer rouge et du polysorbate 80.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

- Dénomination commune : diméthylsulfoxyde de tramétinib
- Nom chimique : mélange équimolaire de N-(3-{3-cyclopropyl-5-[(2-fluoro-4-iodophényl)amino]-6,8-diméthyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tétrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-1(2*H*)-yl}phényl)acétamide et de diméthylsulfoxyde
- Formule moléculaire :  $C_{26}H_{23}FIN_5O_4 \cdot C_2H_6OS$
- Masse moléculaire : 693,53 (molécule mère solvatée au diméthylsulfoxyde)  
615,39 (molécule mère non solvatée)
- Formule développée :



Les comprimés sont formulés de sorte que leur teneur en tramétinib solvaté au diméthylsulfoxyde est équivalente à la quantité de tramétinib (molécule mère non solvatée) indiquée sur l'étiquette.

Propriétés physicochimiques : Le diméthylsulfoxyde de tramétinib est un solide blanc ou blanchâtre, peu soluble (0,2 à 0,3 µg/mL) dans les solutions aqueuses dont le pH se situe entre 2 et 8, à une température de 37 °C, et soluble dans les solvants organiques (3,8 mg/mL dans le diméthylsulfoxyde), à une température de 20 °C ; pKa (base) = 0,25.



## ESSAIS CLINIQUES

Dans le cadre d'une étude multicentrique et internationale de phase III, menée en mode ouvert avec répartition aléatoire, on a comparé l'efficacité et l'innocuité de MEKINIST employé en monothérapie et de schémas de chimiothérapie chez des patients atteints de mélanome cutané métastatique ou inopérable *BRAF* positif (mutation V600E ou V600K).

L'efficacité et l'innocuité de MEKINIST administré en association avec le dabrafénib dans le traitement du mélanome métastatique ou inopérable exprimant une mutation V600E/K du gène *BRAF* ont été évaluées dans le cadre de l'étude clinique multicentrique internationale de phase III (MEK115306).

La sélection des candidats admissibles a comporté la recherche des mutations V600 du gène *BRAF* dans un laboratoire central sur l'échantillon tumoral le plus récent, provenant de la tumeur primitive ou d'une métastase.

L'efficacité et l'innocuité de MEKINIST administré en association avec le dabrafénib dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome de stade III exprimant une mutation V600 du gène *BRAF* à la suite d'une résection ont été étudiées dans le cadre d'une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (BRF115532). Le processus de sélection des sujets de l'étude a comporté la recherche de mutations du gène *BRAF* (V600E ou V600K) dans un laboratoire central à l'aide d'une épreuve réalisée au début de l'étude.

L'efficacité et l'innocuité de MEKINIST administré en association avec le dabrafénib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique exprimant une mutation V600E du gène *BRAF* ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique multicentrique et multinationale de phase II (BRF113928). La sélection des participants à l'étude a comporté la recherche des mutations V600E du gène *BRAF* dans un laboratoire local sur les échantillons tumoraux provenant surtout de la tumeur primitive.

### **Mélanome métastatique ou inopérable**

#### **MEKINIST en monothérapie**

##### ***Étude déterminante de phase III MEK114267***

#### **Plan de l'essai**

La population était formée de patients qui pouvaient avoir reçu au plus une chimiothérapie contre un cancer métastatique ou inopérable. Les patients qui avaient déjà reçu un inhibiteur du gène *BRAF* ou de la voie MEK ont été exclus. Suivant une répartition aléatoire de 2 pour 1, les patients ont reçu MEKINIST à raison de 2 mg 1 fois par jour ou un schéma de chimiothérapie (1 000 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazine ou 175 mg/m<sup>2</sup> de

paclitaxel toutes les 3 semaines). Le traitement de tous les patients s'est poursuivi jusqu'à la reprise de l'évolution tumorale, au décès ou au retrait du patient. Les patients qui recevaient la chimiothérapie avaient la possibilité de passer à MEKINIST dès qu'un examen indépendant confirmait l'évolution de leur maladie.

L'analyse selon l'intention de traiter (IDT) a porté sur tous les patients qui avaient fait l'objet de la répartition aléatoire, porteurs de mélanome métastatique ou inopérable *BRAF* positif (mutation V600E ou V600K), atteints ou exempts de métastases cérébrales.

L'analyse d'efficacité principale a porté sur un sous-groupe de patients atteints de mélanome cutané métastatique ou inopérable contenant la mutation V600E du gène *BRAF*, mais exempts de métastases cérébrales. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (SSP). Les paramètres secondaires incluaient la SSP dans la population IDT ainsi que la survie globale (SG), le taux de réponse globale (TRG) et la durée de la réponse (DR) observés chez les patients visés par l'analyse d'efficacité principale et l'analyse IDT.

### **Caractéristiques démographiques et cliniques initiales des participants**

Aux fins de l'analyse d'efficacité principale et de l'analyse IDT, les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient comparables dans les groupes de traitement. (Tableau 12).

**Tableau 12 Résumé des caractéristiques démographiques et cliniques initiales – essai clinique déterminant portant sur MEKINIST (population IT)**

	<b>MEKINIST (N = 214)</b>	<b>Chimiothérapie<sup>a</sup> (N = 108)</b>	<b>Total (N = 322)</b>
Âge (ans) Médiane (extrêmes)	54,5 (23 et 85)	54,0 (21 et 77)	54,0 (21 et 85)
Groupe d'âge, n (%)			
Moins de 65 ans	165 (77)	86 (80)	251 (78)
Au moins 65 ans	49 (23)	22 (20)	71 (22)
Sexe, n (%)			
Masculin	120 (56)	53 (49)	173 (54)
Féminin	94 (44)	55 (51)	149 (46)
Taux initial de lactico-déshydrogénase, n (%)			
Égal ou inférieur à la LSN	134 (63)	66 (61)	200 (62)
Supérieur à la LSN	77 (36)	42 (39)	119 (37)
Inconnu	3 (1)	0	3 (< 1)
Traitement antérieur (tous traitements confondus), n (%)			
Non	14 (7)	7 (6)	31 (10)
Oui	200 (93)	101 (94)	291 (90)
Antécédents de chimiothérapie pour une atteinte métastatique ou inopérable, n (%)			
Non	143 (67)	70 (65)	213 (66)
Oui	71 (33)	38 (35)	109 (34)
Antécédents d'immunothérapie, n (%) <sup>b</sup>			
Non	146 (68)	78 (72)	224 (70)
Oui	68 (32)	30 (28)	98 (30)
Antécédents de traitement biologique n (%)			
Non	198 (93)	95 (88)	293 (91)
Oui	16 (7)	13 (12)	29 (9)
Indice fonctionnel ECOG initial, n (%)			
0	136 (64)	69 (64)	205 (64)
1	78 (36)	39 (36)	117 (36)
Stade à la sélection, n (%)			
IIIC, IV M1a ou IV M1b	69 (32)	45 (42)	114 (35)
IV M1c	144 (67)	63 (58)	207 (64)
Inconnu	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Nombre initial de lésions cibles, n (%)			
Au moins 3	123 (57)	56 (52)	179 (56)
Moins de 3	91 (43)	52 (48)	143 (44)
Type de mutation <i>BRAF</i> , n (%)			
V600E	184 (86)	97 (90)	281 (87)
V600K	29 (14)	11 (10)	40 (12)
V600E/V600K	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Présence de métastases au cerveau, n (%)			
Non	205 (96)	106 (98)	311 (97)
Oui	9 (4)	2 (2)	11 (3)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; LSN = limite supérieure de la normale

<sup>a</sup> Regroupant les patients qui ont reçu 1 000 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazine ou 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel toutes les 3 semaines

<sup>b</sup> Traitement adjuvant à l'interféron chez la majorité des patients ; emploi d'ipilimumab non autorisé en cas de cancer métastatique ou inopérable

## Résultats de l'étude

À l'issue de l'analyse d'efficacité principale, MEKINIST s'est révélé significativement supérieur à la chimiothérapie sur le plan statistique quant à l'amélioration de la SSP évaluée par les chercheurs (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,44 ; IC à 95 % de 0,31 à 0,64 ; n = 273 ;  $p < 0,0001$ ), le risque d'évolution tumorale ou de décès étant de 56 % moins élevé chez les patients qui avaient reçu MEKINIST plutôt que la chimiothérapie. On a obtenu des résultats comparables sur le plan de la SSP dans la population IT (RRI de 0,45 ; IC à 95 % de 0,33 à 0,63 ; n = 322 ;  $p < 0,0001$  ; voir Tableau 13 et Figure 1). L'évaluation de la SSP par un comité d'examen indépendant a donné lieu à des résultats semblables. Au moment de l'analyse principale, la durée médiane du suivi s'établissait à 4,9 mois chez les patients sous MEKINIST et à 4,8 mois chez ceux sous chimiothérapie.

Au moment de l'analyse principale, les données sur la SG demeuraient provisoires. La fréquence des manifestations était de 20 % dans la population IT ; chez les sujets qui sont passés de la chimiothérapie à MEKINIST après confirmation de l'évolution de leur maladie, on a recensé des manifestations chez 51 patients (47 %). À l'issue d'une analyse menée ultérieurement, la fréquence des manifestations atteignait 63 %. Les résultats sont présentés au Tableau 13.

Le meilleur TRG confirmé par les chercheurs s'est établi à 22 et à 8 % dans les groupes recevant MEKINIST et la chimiothérapie, respectivement (Tableau 13). Cependant, dans les groupes recevant MEKINIST, le TRG était de 10 % chez les porteurs de la mutation V600K du gène *BRAF* et de 24 % chez les porteurs de la mutation V600E du gène *BRAF*.

L'effet thérapeutique de MEKINIST était observable dans tous les sous-groupes. Cela dit, chez les porteurs de la mutation V600K du gène *BRAF*, le meilleur TRG confirmé par les chercheurs s'est établi à 10 % dans le groupe MEKINIST (n = 29) et à 18 % dans le groupe chimiothérapie (n = 11).

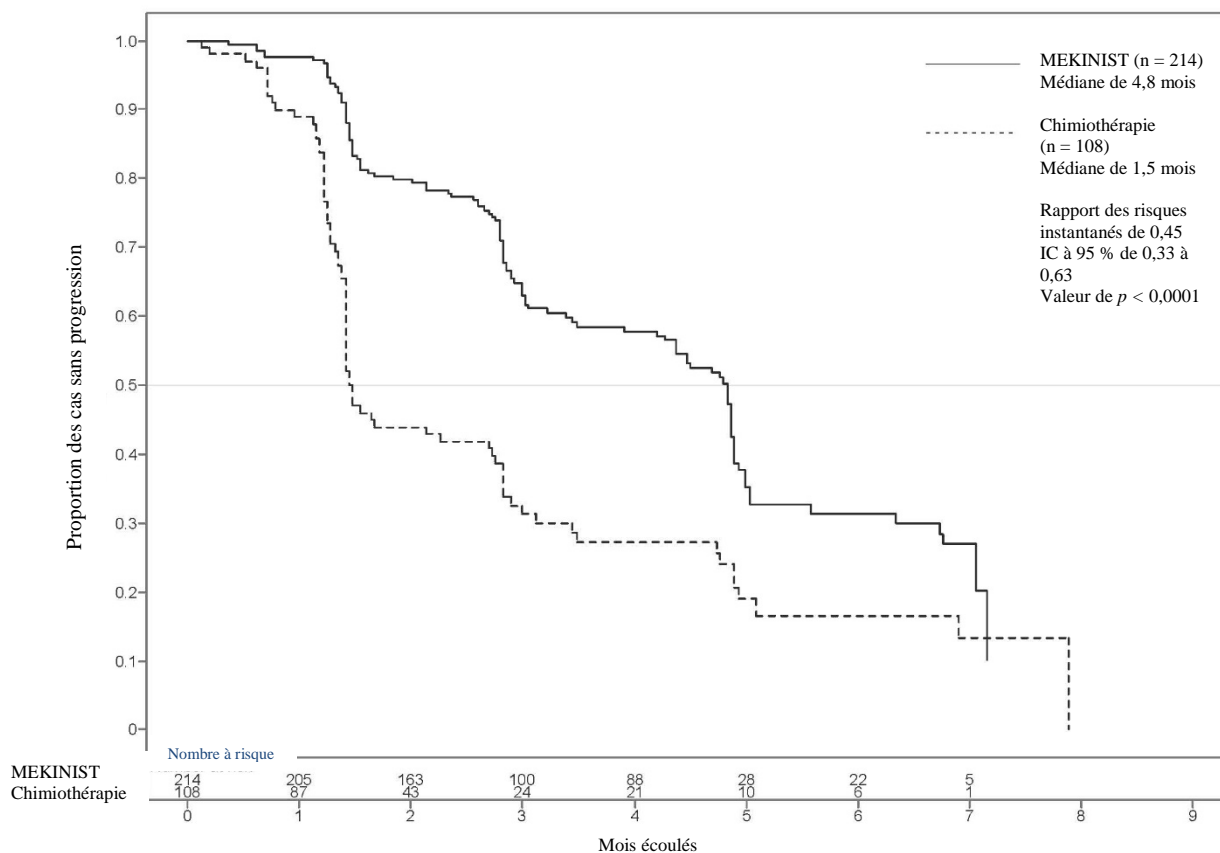
**Tableau 13 Résultats relatifs à l'efficacité, suivant l'évaluation des chercheurs – Étude MEK114267**

Paramètre	MEKINIST	Chimiothérapie <sup>a</sup>
<b>Analyse d'efficacité principale</b>	<b>(N = 178)</b>	<b>(N = 95)</b>
<b>SSP</b>		
Nombre de manifestations, n (%)	96 (54)	68 (72)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	4,8 (de 3,5 à 4,9)	1,4 (de 1,4 à 2,7)
RRI <sup>b</sup> (IC à 95 %) Valeur de <i>p</i> <sup>b</sup>	0,44 (de 0,31 à 0,64) < 0,0001	
<b>Analyse IDT</b>	<b>(N = 214)</b>	<b>(N = 108)</b>
<b>SSP</b>		
Nombre de manifestations, n (%)	118 (55)	77 (71)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	4,8 (de 4,3 à 4,9)	1,5 (de 1,4 à 2,7)
RRI <sup>b</sup> (IC à 95 %) Valeur de <i>p</i> <sup>b</sup>	0,45 (de 0,33 à 0,63) < 0,0001	
<b>SG</b>		
<b>Analyse principale : SG<sup>c</sup></b>		
Décès, n (%)	35 (16)	29 (27)
RRI <sup>b</sup> (IC à 95 %) Valeur de <i>p</i> <sup>b</sup>	0,54 (de 0,32 à 0,92) 0,014	
<b>SG lors du passage de la chimiothérapie à MEKINIST</b>		
Décès, n (%)	35 (16)	15 (14)
RRI <sup>b</sup> (IC à 95 %) Valeur de <i>p</i> <sup>b</sup>	0,59 (de 0,30 à 1,18) 0,073	
<b>Analyse ultérieure de la SG</b>		
Décès, n (%)	137 (64)	67 (62)
RRI <sup>b</sup> (IC à 95 %) Valeur de <i>p</i>	0,78 (de 0,57 à 1,06) 0,091	
Survie globale médiane (mois) (IC à 95 %)	15,6 (de 5,9 à 9,2)	11,3 (de 7,2 à 14,8)
<b>Réponse globale</b>		
Meilleure réponse, n (%)		
RC	4 (2) <sup>d</sup>	0
RP	43 (20)	9 (8)
TRG (RC + RP), (%) (IC à 95 %)	22 (de 16,6 à 28,1)	8 (de 3,9 à 15,2)
<b>Durée de la réponse</b>	<b>(N = 47)</b>	<b>(N = 9)</b>
Médiane (mois) (IC à 95 %)	5,5 (de 4,1 à 5,9)	NA (de 5,0 à NA)

RRI : rapport des risques instantanés ; IC : intervalle de confiance ; IDT : intention de traiter ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; SSP : survie sans progression ; TRG : taux de réponse globale ; NA : non atteint

- <sup>a</sup> Regroupant les patients qui ont reçu 1 000 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazine ou 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel toutes les 3 semaines
- <sup>b</sup> Les RRI ont été calculés au moyen de l'estimateur de Pike. Un RRI < 1 témoigne d'un risque inférieur avec ce traitement. Le RRI et la valeur de *p* issus du test de Mantel-Haenzel stratifié ont été corrigés pour tenir compte des antécédents de chimiothérapie contre un cancer métastatique ou inopérable et du taux initial de lactico-déshydrogénase.
- <sup>c</sup> 51 (47 %) patients sont passés à MEKINIST après l'évolution de leur maladie
- <sup>d</sup> Classification de ces 4 patients par le comité d'examen indépendant : 2 cas de réponse partielle, 1 cas de stabilisation de la maladie et 1 cas « non évaluable »

**Figure 1 : SSP, selon l'évaluation des chercheurs (population IDT)**



### Piètre efficacité chez les patients déjà traités par un inhibiteur du gène *BRAF*

On a évalué l'efficacité de MEKINIST employé en monothérapie au cours d'une étude de phase II non comparative menée auprès de 40 patients atteints d'un mélanome cutané métastatique ou inopérable exprimant la mutation V600E ou V600K du gène *BRAF* qui avaient déjà été traités par un inhibiteur du gène *BRAF*. Au départ, l'âge médian des patients était de 58 ans (extrêmes : 23 et 76 ans) ; les patients étaient pour la plupart (63 %) des hommes, et tous (100 %) étaient de race blanche ; l'indice fonctionnel ECOG était de 0 ou de 1 chez 98 % d'entre eux. Aucun des patients n'a obtenu de réponse partielle ou complète confirmée au traitement par MEKINIST à 2 mg 1 fois par jour (voir les sections INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

## **MEKINIST en association avec le dabrafénib**

### ***Étude déterminante de phase III MEK115306***

#### **Plan de l'essai**

MEK115306 est une étude de phase III, qui a été menée à double insu avec répartition aléatoire en vue de comparer l'association de MEKINIST et du dabrafénib à l'association du dabrafénib et d'un placebo comme traitement de première intention chez des sujets atteints d'un mélanome cutané inopérable (stade IIIC) ou métastatique (stade IV) exprimant une mutation V600E/K du gène *BRAF*.

Les patients ne pouvaient pas avoir déjà reçu un traitement anticancéreux général visant un cancer inopérable ou métastatique, mais pouvaient avoir déjà reçu un traitement adjuvant général. Le paramètre principal était la survie sans progression évaluée par les chercheurs après l'observation de 193 manifestations (progression ou décès) (analyse primaire de la SSP) ; après la déclaration officielle de l'arrêt de la collecte des données (une fois les 193 manifestations signalées), 18 autres cas de progression ont été découverts durant le processus de récupération et d'épuration des données. Les paramètres secondaires TRG et durée de la réponse ont été rapportés au moment de l'analyse primaire de la SSP. L'analyse du paramètre secondaire SG devait être effectuée après la survenue de 220 manifestations (décès) (analyse finale de la SG).

La stratification des patients a été fondée sur le taux de lactodéshydrogénase (LDH) (au-dessus de la limite supérieure de la normale [LSN] vs égal ou inférieur à la LSN) et le type de mutation du gène *BRAF* (V600E vs V600K). Les permutations n'étaient pas permises.

MEKINIST et le dabrafénib ont été administrés aux doses recommandées en monothérapie de 2 mg 1 fois par jour et de 150 mg 2 fois par jour, respectivement.

#### **Caractéristiques démographiques et cliniques initiales**

Les caractéristiques démographiques étaient comparables dans les groupes de traitement. Les caractéristiques initiales de la maladie et les facteurs pronostiques étaient également comparables dans les groupes de traitement, à l'exception de la maladie viscérale, qui était plus fréquente dans le groupe recevant le traitement d'association que dans le groupe recevant le dabrafénib en monothérapie (voir le Tableau 14).

**Tableau 14 Étude MEK115306 : Caractéristiques démographiques et cliniques initiales**

	<b>MEKINIST + dabrafénib (N = 211)</b>	<b>Placebo + dabrafénib (N = 212)</b>
<b>Âge (ans)</b>		
Médiane (extrêmes)	55,1 (22 et 89)	56,5 (22 et 86)
<b>Groupe d'âge, n (%)</b>		
Moins de 65 ans	154 (73)	151 (71)
Au moins 65 ans	57 (27)	61 (29)
<b>Sexe, n (%)</b>		
Féminin	100 (47)	98 (46)
Masculin	111 (53)	114 (54)
<b>Indice fonctionnel ECOG initial, n (%)</b>		
0	155 (73)	150 (71)
1	55 (26)	61 (29)
<b>Taux initial de lactico-déshydrogénase, n (%)</b>		
Égal ou inférieur à la LSN	133 (63)	140 (66)
Supérieur à la LSN	77 (36)	71 (33)
<b>Maladie viscérale au début de l'étude, n (%)</b>		
Oui	165 (78)	145 (68)
Non	46 (22)	66 (31)
<b>Type de mutation <i>BRAF</i>, n (%)</b>		
V600E	179 (85)	181 (85)
V600K <sup>a</sup>	32 (15)	30 (14)
<b>(Stade M) au moment de la sélection, n (%)</b>		
M0	5 (2)	10 (5)
M1a	19 (9)	31 (15)
M1b	45 (21)	32 (15)
M1c	142 (67)	138 (65)

<sup>a</sup> Un sujet était porteur à la fois d'une mutation V600E et d'une mutation V600K du gène *BRAF* ; il a été inclus ici dans le sous-groupe des patients qui avaient la mutation V600K

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

### Résultats de l'étude

L'association médicamenteuse a entraîné une amélioration significativement plus importante sur le plan statistique de la survie sans progression (SSP) évaluée par les chercheurs que le dabrafénib en monothérapie (RRI de 0,75 ; IC à 95 % de 0,57 à 0,99 ;  $p = 0,035$ ). Le risque d'évolution tumorale ou de décès était plus faible de 25 % dans le groupe recevant le traitement d'association plutôt que le dabrafénib en monothérapie. La durée médiane de la SSP a été de 9,3 mois dans le groupe recevant MEKINIST avec le dabrafénib et de 8,8 mois dans le groupe recevant le dabrafénib en monothérapie. Un examinateur indépendant a déterminé que les résultats relatifs à la SSP n'étaient pas statistiquement significatifs (RRI de 0,78 ; IC à 95 % de 0,59 à 1,04).

Le paramètre secondaire du TRG confirmé par les chercheurs favorise l'association de MEKINIST et du dabrafénib comparativement au dabrafénib en monothérapie (voir le Tableau 15 pour obtenir plus de détails).



Les résultats relatifs à l'efficacité sont exposés au Tableau 15 ainsi qu'aux Figures 2 et 3.

**Tableau 15 Étude MEK115306 : Résultats relatifs à l'efficacité**

	Analyse primaire*		Nouvelle analyse*	
	MEKINIST + dabrafénib	Dabrafénib + placebo	MEKINIST + dabrafénib	Dabrafénib + placebo
<b>Paramètre primaire</b>				
<b>SSP</b>	(N = 211)	(N = 212)	(N = 211)	(N = 212)
Médiane, mois (IC à 95 %)	9,3 (de 7,7 à 11,1)	8,8 (de 5,9 à 10,9)	11,0 (de 8,0 à 13,9)	8,8 (de 5,9 à 9,3)
RRI (IC à 95 %) et valeur de <i>p</i> issue du test stratifié de Mantel-Haenzel <sup>a</sup>	0,75 (de 0,57 à 0,99) <i>p</i> = 0,035		0,67 (de 0,53 à 0,84) <i>p</i> < 0,001	
<b>Paramètres secondaires</b>				
<b>TRG<sup>c</sup></b>	N = 210	N = 210	N = 210	N = 210
RC, n (%)	22 (10)	18 (9)	33 (16)	28 (13)
RP, n (%)	118 (56)	90 (43)	111 (53)	84 (40)
TRG (RC + RP), n (%) (IC à 95 %)	140 (67) (de 59,9 à 73,0)	108 (51) (de 44,5 à 58,4)	144 (69) (de 61,8 à 74,8)	112 (53) (de 46,3 à 60,2)
<b>Durée de la réponse</b>	N = 140	N = 109	N = 144	N = 113
Médiane, mois (IC à 95 %)	9,2 (de 7,4 à NA)	10,2 (de 7,5 à NA)	12,9 (de 9,4 à 19,5)	10,6 (de 9,1 à 13,8)
	<b>Analyse intérimaire</b>		<b>Analyse finale</b>	
<b>SG</b>	(N = 211)	(N = 212)	(N = 211)	(N = 212)
Décès (%)	40 (19)	55 (26)	99 (47)	123 (58)
RRI (IC) et valeur de <i>p</i> issue du test stratifié de Mantel-Haenzel <sup>a</sup>	0,63 (de 0,30 à 1,32) <sup>b</sup>		0,71 (de 0,55 à 0,92) <sup>c</sup> <i>p</i> = 0,011	
Médiane, mois (IC à 95 %)	NA		25,1 (de 19,2 à NA)	18,7 (de 15,2 à 23,7)

\* Date butoir pour la collecte des données de l'analyse primaire : 26 août 2013 ; date butoir pour la collecte des données finales sur la SG : 12 janvier 2015

SSP : survie sans progression ; IC = intervalle de confiance ; RRI : rapport des risques instantanés ; RC = réponse complète ; TRG : taux de réponse globale ; SG : survie globale ; RP = réponse partielle ; NA : valeur non atteinte

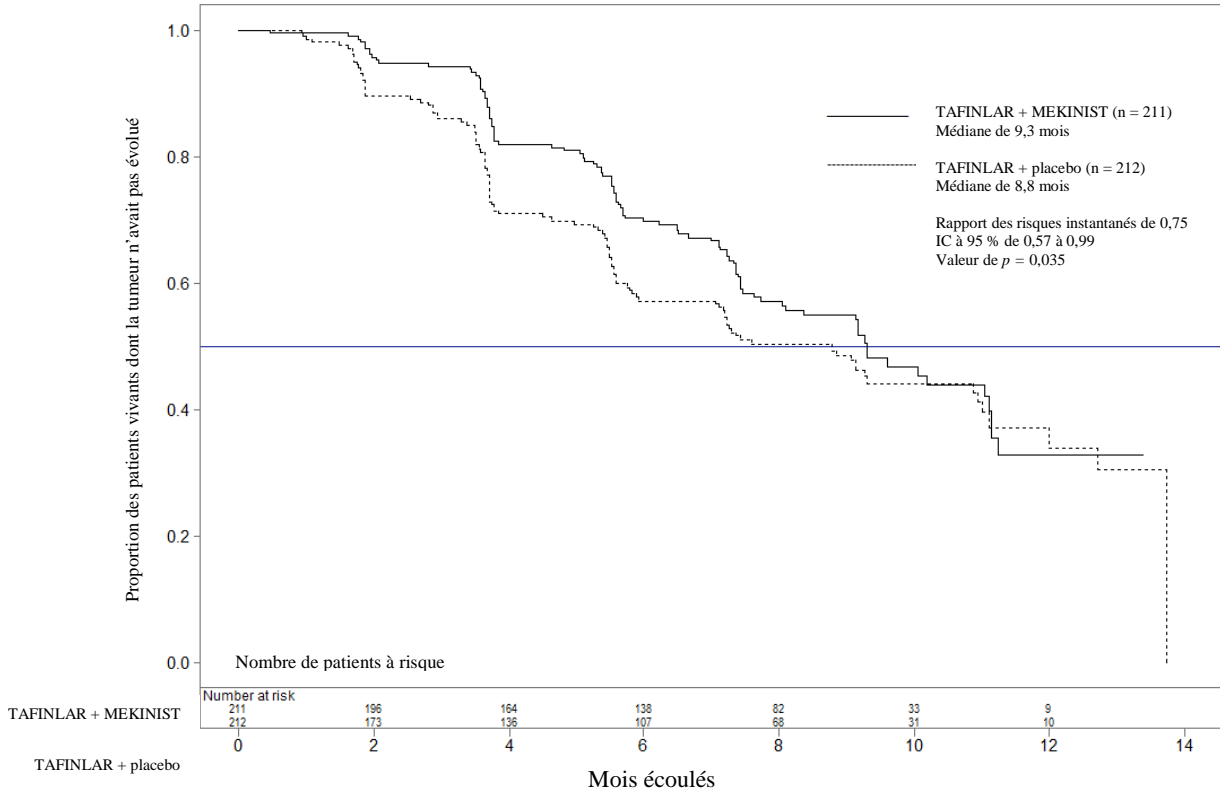
<sup>a</sup> Le RRI et la valeur de *p* issue du test stratifié de Mantel-Haenzel sont ajustés en fonction des strates de répartition aléatoire : taux initial de LDH et type de mutation *BRAF*

<sup>b</sup> Le seuil d'arrêt pour la survie globale (alpha unilatéral) dans cette analyse provisoire est fondé sur l'information disponible (95 manifestations), et il est de 0,00014. L'intervalle de confiance est fondé sur l'alpha fixé. Les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs.

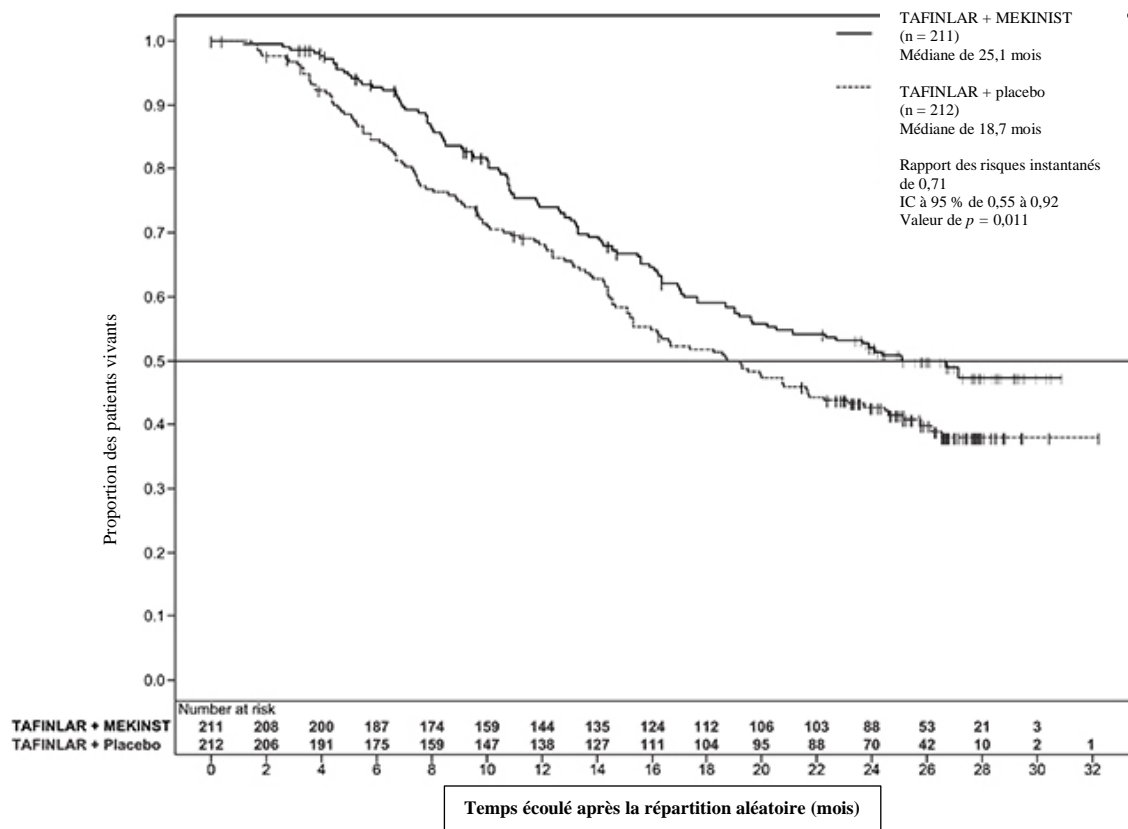
<sup>c</sup> IC à 95 %

<sup>d</sup> Ne comprend que les patients dont la maladie était mesurable au début de l'essai

**Figure 2 Courbes de Kaplan-Meier de la SSP (analyse primaire ; population en intention de traiter) - Étude MEK115306**



**Figure 3 Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale finale (population en intention de traiter) - Étude MEK115306**



## Traitement adjuvant du mélanome

### MEKINIST en association avec le dabrafénib

#### *Étude déterminante de phase III BRF115532*

#### Plan de l'essai

L'efficacité et l'innocuité de MEKINIST en association avec le dabrafénib ont été étudiées dans le cadre d'une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo réalisée chez des patients atteints d'un mélanome de stade III exprimant une mutation V600E ou V600K du gène *BRAF* à la suite d'une résection.

Les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1 pour recevoir du dabrafénib et du tramétinib en association (2 mg de MEKINIST une fois par jour et 150 mg de dabrafénib deux fois par jour) ou deux placebos pendant une période de 12 mois. Pour être inscrits à l'étude, les patients devaient avoir subi une résection complète du mélanome et une lymphadénectomie complète dans les 12 semaines précédant la répartition aléatoire. Aucun traitement anticancéreux à action générale antérieur, y

compris la radiothérapie, n'était autorisé. Les patients ayant des antécédents d'atteinte maligne étaient admissibles s'ils étaient exempts de maladie depuis au moins 5 ans. Les patients ayant une atteinte maligne accompagnée d'une mutation activatrice de *RAS* confirmée n'étaient pas admissibles. Les patients ont été stratifiés selon le statut mutationnel de *BRAF* (V600E ou V600K) et le stade de la maladie avant l'intervention chirurgicale (selon le sous-stade III, indiquant le degré d'atteinte ganglionnaire ainsi que la taille et le degré d'ulcération de la tumeur primitive). Le paramètre d'évaluation principal était la survie sans récurrence (SSR) évaluée par l'investigateur, définie comme l'intervalle entre la répartition aléatoire et la récurrence de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause. L'évaluation radiologique de la tumeur a été effectuée tous les 3 mois pendant les 2 premières années, puis tous les 6 mois par la suite, jusqu'à l'observation de la première récurrence. Le principal paramètre d'évaluation secondaire était la survie globale (SG). La durée médiane du suivi (intervalle entre la répartition aléatoire et le dernier contact ou le décès) était de 2,83 ans dans le groupe traité par l'association du dabrafénib et du tramétinib et de 2,75 ans dans le groupe recevant les placebos.

### **Caractéristiques démographiques et cliniques initiales**

Les caractéristiques initiales des patients étaient équilibrées entre les deux groupes. Dans l'un et l'autre des groupes, 91 % des patients présentaient une mutation V600E du gène *BRAF* et 9 %, une mutation V600K (Tableau 16).

**Tableau 16 Données démographiques et caractéristiques initiales – Étude BRF115532**

	<b>MEKINIST + dabrafénib (N = 438)</b>	<b>Placebo (N = 432)</b>
<b>Âge (ans)</b>		
Médiane (min., max.)	50,0 (18, 89)	51,0 (20, 85)
<b>Groupe d'âge, n (%)</b>		
< 65	353 (81 %)	359 (83 %)
≥ 65	85 (19 %)	73 (17 %)
<b>Sexe, n (%)</b>		
Féminin	195 (45 %)	193 (45 %)
Masculin	243 (55 %)	239 (55 %)
<b>Race, n (%)</b>		
Blanche	432 (99 %)	427 (99 %)
Asiatique	6 (1 %)	5 (1 %)
<b>Type de tumeur primitive</b>		
Mélanome	438 (100 %)	432 (100 %)
<b>Temps écoulé depuis le diagnostic initial (mois)</b>		
1 <sup>er</sup> quartile	4	4
Médiane	5,0	6,0
3 <sup>e</sup> quartile	19	20
Min., max.	1, 306	0, 351
<b>Stade au moment de la sélection*</b>		
IIIA	83 (19 %)	71 (16 %)
IIIB	169 (39 %)	187 (43 %)
IIIC	181 (41 %)	166 (38 %)
Donnée manquante	5 (1 %)	8 (2 %)
<b>Ulcération de la tumeur primitive</b>		
Oui	179 (41 %)	177 (41 %)
Non	253 (58 %)	249 (58 %)
Donnée manquante	6 (1 %)	6 (1 %)
<b>Maladie en transit</b>		
Oui	51 (12 %)	36 (8 %)
Non	387 (88 %)	395 (91 %)
Donnée manquante	0	1 (< 1 %)
<b>Statut mutationnel de <i>BRAF</i>, n (%)</b>		
V600E	400 (91 %)	395 (91 %)
V600K	38 (9 %)	37 (9 %)

\* D'après l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) – *Melanoma of the Skin Staging* – 7<sup>e</sup> édition.

## Résultats de l'étude

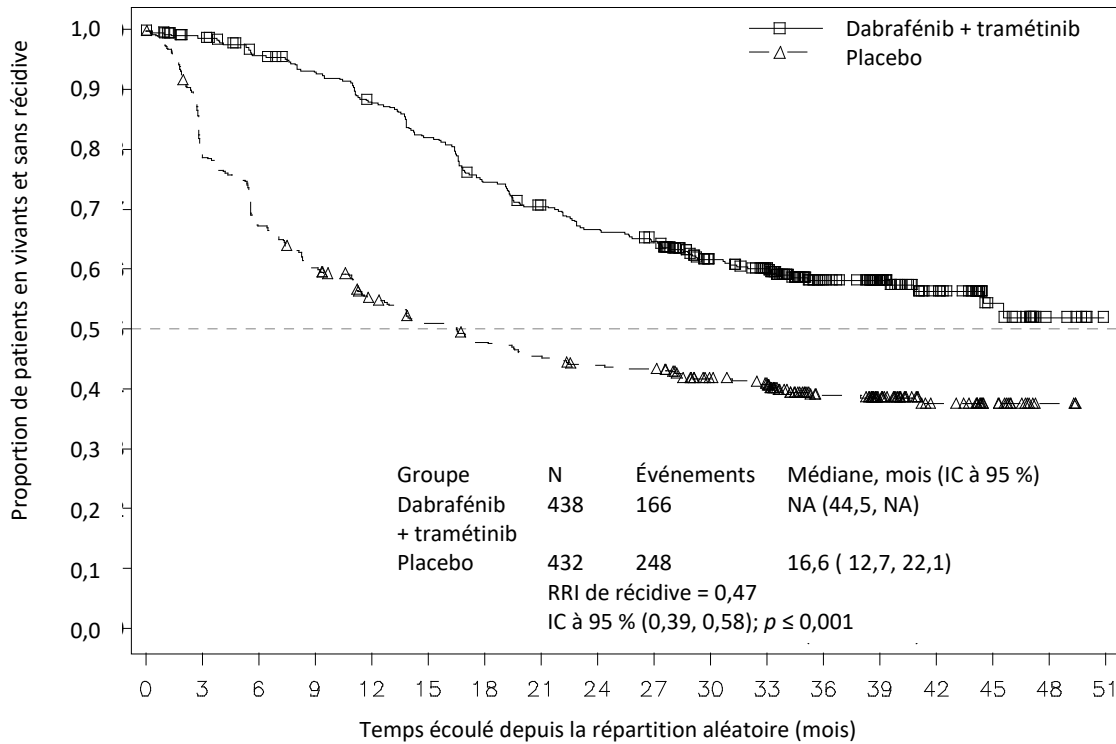
Les résultats de l'analyse principale de la SSR sont présentés à la Figure 4 et au Tableau 17. Une différence statistiquement significative entre les groupes a été observée sur le plan de la SSR; la réduction du risque a été estimée à 53 % dans le groupe traité par

l'association du dabrafénib et du tramétinib comparativement au groupe recevant les placebos (RRI = 0,47; IC à 95 % : 0,39 à 0,58;  $p = 1,53 \times 10^{-14}$ ). Des résultats concordants ont été observés dans tous les sous-groupes, y compris dans les sous-groupes de stade de la maladie et de type de mutation V600 du gène *BRAF*. La SSR médiane était de 16,6 mois dans le groupe recevant les placebos et n'a pas encore été atteinte dans le groupe traité par l'association des deux médicaments.

**Tableau 17 Résultats de l'analyse de la survie sans récurrence – Étude BRF115532**

	<b>MEKINIST + dabrafénib (N = 438)</b>	<b>Placebo (N = 432)</b>
<b>Paramètre de la SSR</b>		
Nombre de manifestations, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
Récurrence	163 (37 %)	247 (57 %)
Récurrence accompagnée de métastases à distance	103 (24 %)	133 (31 %)
Décès	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Médiane (mois) (IC à 95 %)	NE (44,5, NE)	16,6 (12,7, 22,1)
Rapport des risques instantanés <sup>[1]</sup> (IC à 95 %) Valeur de $p$ <sup>[2]</sup>	0,47 (0,39, 0,58) $1,53 \times 10^{-14}$	
Taux à 1 an (IC à 95 %)	0,88 (0,85, 0,91)	0,56 (0,51, 0,61)
Taux à 2 ans (IC à 95 %)	0,67 (0,63, 0,72)	0,44 (0,40, 0,49)
Taux à 3 ans (IC à 95 %)	0,58 (0,54, 0,64)	0,39 (0,35, 0,44)
[1] Le rapport des risques instantanés est fondé sur un modèle de Pike stratifié.		
[2] La valeur de $p$ est fondée sur un test de Mantel-Haenszel stratifié bilatéral (les facteurs de stratification étaient le stade de la maladie – IIIA vs IIIB vs IIIC (d'après l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) – <i>Melanoma of the Skin Staging</i> – 7 <sup>e</sup> édition) – et le type de mutation V600 de <i>BRAF</i> – V600E vs V600K)		
NE = non estimable		

**Figure 4 Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans récurrence (population en IDT) – Étude BRF115532**



Patients à risque		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Dabrafénib + tramétinib	438	411	392	377	355	330	299	279	263	253	202	187	116	83	52	23	7	0	
Placebo	432	335	280	250	219	199	185	176	168	166	141	132	87	62	33	16	3	0	

NA : non atteinte

D'après l'observation de 153 manifestations (60 [14 %] dans le groupe traité par l'association et 93 [22 %] dans le groupe recevant les placebos), ce qui correspond à 26 % de la cible totale de 597 manifestations liées à la SG, le rapport des risques instantanés estimé pour la SG était de 0,57 (IC à 95 % : 0,42 à 0,79;  $p = 0,0006$ ), résultat qui n'a pas atteint le seuil de signification statistique. Les données globales sur la SG étaient encore fragmentaires au moment de l'analyse principale de l'efficacité.

## CPNPC métastatique

### Étude déterminante de phase II BRF113928

#### Plan de l'essai

L'étude BRF113928 était un essai multicentrique de phase II mené en mode ouvert, sans répartition aléatoire, auprès de patients atteints d'un CPNPC métastatique exprimant la mutation V600E du gène *BRAF*. L'étude a réuni 93 patients; 57 patients dont la maladie avait évolué après 1 à 3 traitements à action générale antérieurs et 36 patients qui ont reçu le médicament à l'étude comme traitement de première intention du CPNPC métastatique. Tous les patients ont reçu MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. et le dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j.

Le paramètre d'évaluation principal était le taux de réponse global (TRG) mesuré par les chercheurs au moyen des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors v1.1*), version 1.1. Le TRG et la durée de réponse (DR) (paramètre secondaire) ont également été évalués par un comité d'examen indépendant (CEI) à titre d'analyse de sensibilité. Chez les patients dont la maladie avait évolué après 1 à 3 traitements à action générale antérieurs, l'hypothèse nulle voulait que le TRG soit inférieur ou égal à 30 %. L'hypothèse alternative voulait que le TRG soit supérieur ou égal à 55 %. Chez les patients qui ont reçu le médicament à l'étude comme traitement de première intention du CPNPC métastatique, l'hypothèse nulle voulait que le TRG soit inférieur ou égal à 30 %. L'hypothèse alternative voulait que le TRG soit supérieur ou égal à 60 %.

Le Tableau 18 ci-dessous présente les caractéristiques initiales de l'étude.



**Tableau 18 Données démographiques et caractéristiques initiales – Étude BRF113928**

	<b>Patients déjà traités MEKINIST + dabrafénib (N = 57)</b>	<b>Patients jamais traités MEKINIST + dabrafénib (N = 36)</b>
<b>Âge (ans)</b> Médian (min., max.)	64 (41, 88)	67 (44, 91)
<b>Groupe d'âge, n (%)</b> < 65	29 (51)	14 (39)
≥ 65	28 (49)	22 (61)
<b>Sexe, n (%)</b> Femmes	28 (49)	22 (61)
Hommes	29 (51)	14 (39)
<b>Race, n (%)</b> Blanche	49 (86)	30 (83)
Asiatique	4 (7)	3 (8)
Noire ou Afro-Américaine	2 (4)	1 (3)
Autre	2 (4)	2 (6)
<b>Indice fonctionnel ECOG initial, n (%)</b> 0	17 (30)	13 (36)
1	35 (61)	22 (61)
2	5 (9)	1 (3)
<b>Histologie, n (%)</b> Épidermoïde	0	1 (3)*
Non épidermoïde	57 (100)	35 (37)
<b>Antécédents de tabagisme, n (%)</b> N'a jamais fumé	16 (28)	10 (28)
Fumeur actuel	6 (11)	5 (14)
Ancien fumeur	35 (61)	21 (58)
<b>Traitement anticancéreux antérieur contre le cancer métastatique, n (%)</b> 1	38 (67)	0 (0)
2	12 (21)	0 (0)
3	7 (12)	0 (0)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

\*1 patient atteint d'un carcinome adénoquameux dont l'histologie mettait en évidence la prédominance de cellules squameuses. Les résultats histologiques ont tous été déterminés d'après un rapport de pathologie local.

## Résultats de l'étude

Chez les patients déjà traités au moyen du traitement d'association, le TRG évalué par les chercheurs a été de 63,2 % (IC à 95 % : de 49,3 à 75,6) et la DR médiane a été de 9,0 mois (IC à 95 % : de 6,9 à 18,3). La durée médiane du traitement a été de 10,6 mois. Chez les patients jamais traités, le TRG était de 61,1 % (IC à 95 % : de 43,5 à 76,9) et la DR médiane n'a pas été atteinte. La durée médiane du traitement a été de 8,21 mois. Les paramètres d'efficacité évalués par le CEI ont été comparables à ceux qui ont été évalués par les chercheurs (voir le Tableau 19).

**Tableau 19 Résultats relatifs à l'efficacité – Étude BRF113928**

Paramètres d'efficacité <sup>†</sup>	Patients déjà traités* N = 57		Patients jamais traités* N = 36	
	Évaluation par les chercheurs	Évaluation par le CEI	Évaluation par les chercheurs	Évaluation par le CEI
<b>Paramètre d'évaluation principal</b>				
<b>Taux de réponse global (TRG)</b>				
TRG, % (IC à 95 %)	63,2 (49,3 à 75,6)	63,2 (49,3 à 75,6)	61,1 (43,5 à 76,9)	61,1 (43,5 à 76,9)
RC, n (%)	2 (4)	0	2 (6)	1 (3)
RP, n (%)	34 (60)	36 (63)	20 (56)	21 (58)
<b>Paramètres secondaires</b>				
<b>Durée de la réponse</b>				
Médiane, mois (IC à 95 %)	9,0 (6,9 à 18,3)	9,0 (5,8, 17,6)	NE (8,3 à NE)	NE (6,9 à NE)

\* Date butoir pour la collecte des données de l'analyse primaire : 7 octobre 2015 (patients déjà traités), 8 août 2016 (patients jamais traités)

<sup>†</sup> IC = Intervalle de confiance ; RC = Réponse complète ; CEI = Comité d'examen indépendant ; RP = Réponse partielle ; NE = non évaluée

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir la PARTIE I sous la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

## PHARMACOLOGIE DE L'INNOCUITÉ

Lors d'une analyse *in vitro* sur des cellules HEK293, le tramétinib a inhibé les canaux hERG, retardant ainsi la repolarisation. Cet effet était proportionnel à la concentration du médicament, la  $CI_{50}$  s'établissant à 1,54  $\mu\text{M}$  (950 ng/mL). Lors d'une épreuve d'évaluation de la fonction ventriculaire gauche menée chez le lapin, le tramétinib n'a pas eu d'effet significatif sur l'intervalle QT à des concentrations pouvant atteindre 30  $\mu\text{M}$  (18 450 ng/mL, limite de solubilité). On a toutefois observé une réduction significative de la force de contraction isométrique aux concentrations de 10 et de 30  $\mu\text{M}$ . La perfusion d'une dose unique de tramétinib (1 mg/kg sur 10 minutes) à des chiens n'a pas modifié les paramètres électrocardiographiques (ECG), la tension artérielle ni la fréquence cardiaque au cours des 30 minutes suivant l'administration de la dose. Les concentrations plasmatiques maximales, mesurées au terme de la perfusion de 10 minutes, se chiffraient en moyenne à  $2,5 \pm 0,4 \mu\text{M}$  (1 500 ng/mL). Des doses uniques de tramétinib atteignant 0,075 mg/kg, administrées par voie orale à des chiens, n'ont pas altéré la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la température corporelle ni les intervalles mesurés à l'ECG, dont l'intervalle QTc. D'après les taux estimés d'exposition, la  $C_{\text{max}}$  obtenue à ces doses serait inférieure à celle qu'on obtient à la dose thérapeutique ( $< 22 \text{ ng/mL}$ ).

À des concentrations atteignant 10  $\mu\text{M}$  (6 154 ng/mL) *in vitro*, le tramétinib a inhibé sélectivement les protéines MEK1 et MEK2, sans faire preuve d'affinité pour d'autres kinases. Sa capacité de fixation ne s'est pas révélée significative ( $CI_{50} > 10 \mu\text{M}$ , 6 154 ng/mL) lors d'une épreuve réalisée avec plusieurs récepteurs, enzymes et canaux ioniques.

## TOXICOLOGIE

Dans le cadre d'études de toxicologie animale, les effets du tramétinib, qui étaient liés à la dose administrée, découlaient principalement du mode d'action du médicament (soit l'inhibition de la voie MAPK, qui empêche la prolifération cellulaire au sein de tissus où celle-ci est très forte, comme ceux du tube digestif et des systèmes tégumentaire et hématopoïétique). Dans la majorité des cas, ces effets ont été observés à des taux d'exposition généralement inférieurs à ceux qu'on obtient avec l'administration orale de la dose thérapeutique (2 mg/jour) chez des patients cancéreux ( $C_{\text{max}} = 22,2 \text{ ng/mL}$  ;  $ASC = 370 \text{ ng.h/mL}$ ). On a également noté une altération de l'homéostasie du phosphate et la minéralisation des tissus mous (foie, os, ovaires et embryon/fœtus).

Des lésions cutanées (acanthose, érosion, ulcération et, dans les cas plus sévères, déclenchement d'une réaction inflammatoire) ont été observées chez le chien, et surtout chez le rat.

Des effets indésirables d'ordre digestif ont été constatés dans toutes les études de toxicologie comportant l'administration répétée de tramétinib. Ces effets ont été plus fréquents chez les chiens que chez les rats. Chez ces deux espèces, les troubles digestifs observés comprenaient la diminution de la consommation alimentaire, la perte de poids et l'évacuation de selles anormales. Chez les chiens, l'examen microscopique a révélé la

présence d'érosions et/ou d'inflammation neutrophilique dans l'ensemble du tube digestif, lesquelles s'accompagnaient d'une déplétion lymphoïde dans le tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT). Chez les rats, on a observé l'érosion et l'ulcération de l'estomac et de l'épithélium de la muqueuse cœcale au cours d'études exploratoires et, durant l'étude déterminante de 13 semaines, des cas d'érosion, d'inflammation et d'hyperplasie de la muqueuse de l'estomac.

Des effets hématopoïétiques sont survenus chez le rat et le chien. Parmi les constatations microscopiques effectuées chez les rats lors d'études de courte durée, mentionnons l'hypocellularité médullaire et la nécrose des cellules hématopoïétiques, lymphoïdes et spléniques. La nécrose des cellules hématopoïétiques a également été observée lors d'une étude de 13 semaines. Dans au moins une des études menées sur des chiens, on a observé une déplétion lymphoïde dans le thymus et le GALT, une hypocellularité médullaire et une hyperplasie myéloïde. On a rapporté de nombreuses hausses de la leucocytémie, attribuées pour la plupart à l'augmentation du nombre de granulocytes neutrophiles vraisemblablement en réponse à des lésions inflammatoires de la peau et du tube digestif. On a constaté une baisse des paramètres érythrocytaires et du nombre de réticulocytes dans la majorité des études menées chez le rat, et dans toutes les études menées chez le chien.

Chez des rats et des chiens, le tramétinib a provoqué une hyperphosphatémie dont l'envergure dépendait de la dose administrée. On suppose également que le médicament a entraîné, chez le rat, la minéralisation des tissus mous de divers organes (dont estomac, reins, cœur, poumons, aorte, cornée et foie), laquelle s'est révélée imputable à un dépôt de calcium. Au cours d'études exploratoires, les cas de nécrose myocardique, de nécrose hépatocellulaire, de dégénérescence tubulaire au niveau du cortex rénal ainsi que de lésions et d'hémorragies bronchioloalvéolaires constatés aux doses non tolérées s'accompagnaient généralement de la minéralisation des tissus.

Chez des rats ayant reçu de fortes doses de tramétinib, on a observé un épaississement du cartilage de conjugaison des os longs ainsi qu'une nécrose/dégénération épiphysaire. Chez des rats soumis à une étude approfondie d'une durée de 3 jours, les marqueurs sériques et urinaires indiquaient qu'il y avait résorption osseuse (rapport désoxypyridinoline:créatinine dans l'urine) et ostéoformation (taux sériques de télopeptide c-terminal du collagène de type 1, d'ostéocalcine et de phosphatase acide résistante au tartrate [TRAP]).

Lors d'études comportant l'administration répétée de tramétinib à des rats, on a observé une nécrose hépatocellulaire et une hausse des taux de transaminases au bout de 8 semaines d'exposition à des doses égales ou supérieures à 0,062 mg/kg/jour (environ 0,8 fois l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC). On a relevé, chez des chiens traités à raison de  $\geq 0,03$  mg/kg/jour, de légères hausses des taux d'aminotransférase et de phosphatase alcaline s'accompagnant d'une neutrophilie sinusoidale et de l'activation des cellules de Küpffer, effets qui pourraient témoigner de la toxicité gastro-intestinale du médicament.

Chez la souris, on a observé une baisse de la fréquence cardiaque, du poids du cœur et de la fonction ventriculaire gauche sans relever d'anomalie histologique cardiaque après l'exposition (pouvant atteindre 3 semaines) à des doses de tramétinib égales ou supérieures à 0,25 mg/kg/jour (environ 3 fois l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC). Chez le rat adulte, l'exposition à des doses de tramétinib égales ou supérieures à 0,3 mg/kg/jour a été suivie d'une minéralisation et/ou d'une nécrose du myocarde attribuées à la hausse du taux sérique de phosphore.

Le tramétinib s'est révélé phototoxique lors d'une épreuve *in vitro* de fixation du rouge neutre sur fibroblastes murins 3T3 à des concentrations significativement plus élevées que les expositions cliniques (CI<sub>50</sub> de 2,92 µg/mL, ≥ 130 fois l'exposition clinique compte tenu de la C<sub>max</sub>).

Des chiens qui ont reçu du dabrafénib et du tramétinib en concomitance pendant 4 semaines ont présenté une diminution des taux d'albumine sérique compatible avec une réponse de phase aiguë à des changements granulomateux légers dans l'estomac et les ganglions lymphatiques mésentériques. Une diminution des taux d'albumine sérique a également été rapportée chez des patients qui recevaient le traitement d'association par comparaison à ceux qui recevaient le dabrafénib en monothérapie dans l'étude de phase III qui portait sur l'association (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Tableau 4).

Les chiens qui ont reçu du dabrafénib et du tramétinib en concomitance pendant 4 semaines ont aussi présenté une hypocellularité des tissus lymphoïdes du thymus à une dose plus faible comparativement aux chiens qui ont reçu le tramétinib en monothérapie lors d'une étude de 3 semaines.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Aucune étude n'a porté sur le pouvoir cancérogène du tramétinib. Le tramétinib s'est révélé dépourvu de pouvoir génotoxique à la suite d'une batterie de tests comportant la recherche de mutations inverses dans des cellules bactériennes, de mutagénicité et d'aberrations chromosomiques dans des cultures de cellules de lymphome murin ainsi que de micronoyaux dans les cellules de moelle osseuse de rat.

### **Toxicité de la reproduction**

**Fertilité :** Aucune étude officielle n'a évalué les effets du tramétinib sur la fertilité. Le tramétinib peut nuire à la fertilité chez la femme. On a observé des altérations de la maturation folliculaire, consistant en une augmentation du nombre de follicules kystiques et en une baisse du nombre de corps jaunes, dans le cadre d'études portant l'administration de doses répétées chez des rates adultes exposées à des doses de tramétinib égales ou supérieures à 0,016 mg/kg/jour (environ 0,3 fois l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC) durant une période atteignant 13 semaines. Tous ces effets, fort probablement attribuables aux caractéristiques pharmacologiques du tramétinib, ont été réversibles au cours d'une période de congé thérapeutique. Cependant, chez des rats et des chiens adultes exposés au tramétinib

durant une période atteignant 13 semaines, le tramétinib n'a eu aucun effet sur les tissus des appareils reproducteurs mâles, bien que l'exposition générale au médicament ait été inférieure à celle que produit la dose thérapeutique.

**Gestation :** Chez des rates exposées à des doses de tramétinib égales ou supérieures à 0,031 mg/kg/jour (environ 0,3 fois l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC), on a observé des manifestations de toxicité chez les mères et les fœtus (baisse du poids des fœtus). L'exposition de lapines gravides à des doses de tramétinib égales ou supérieures à 0,039 mg/kg/jour (environ 0,1 fois l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC), a donné lieu à des manifestations de toxicité chez les mères (pertes post-implantation, y compris des fausses-couches) et les fœtus (caractérisées principalement par une ossification anormale ou incomplète). À des doses égales ou supérieures à 0,077 mg/kg/jour (environ 1/6 de l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC), on a dénombré un petit nombre de malformations du squelette.

### **Toxicité juvénile**

Au cours d'une étude sur la toxicité juvénile, le tramétinib a été administré par voie orale à des rats entre le 7<sup>e</sup> et le 45<sup>e</sup> jour de la période postnatale. Les principaux effets toxiques observés ont touché la croissance (gain réduit de poids corporel et os longs plus courts). Les anomalies microscopiques comprenaient des modifications des os (épaississement ou dégénérescence phyaire, nécrose/résorption accrue/rétention de chondrocytes dans l'os spongieux primaire et élargissement de la région phyaire) à toutes les doses ( $\geq 0,3$  fois l'exposition clinique chez l'humain adulte compte tenu de l'ASC), une minéralisation et/ou une dégénérescence dans divers organes, principalement l'estomac à toutes les doses, et dans les yeux (minéralisation/dystrophie cornéenne), les reins, la crosse de l'aorte et les cavités nasales/sinus, et des modifications de la peau (acanthose, ulcération/érosion et/ou inflammation) et du foie (nécrose) aux doses  $\geq 0,025/0,17$  mg/kg ( $\geq 0,8$  fois l'exposition clinique chez l'humain adulte compte tenu de l'ASC). Une minéralisation des tissus mous a été associée à des taux accrus de phosphore sérique.

Une augmentation du poids du cœur, sans changements microscopiques, a été observée aux doses de 0,05/0,35 mg/kg/jour (1,6 fois l'exposition clinique chez l'humain adulte compte tenu de l'ASC).

De légers retards des caractéristiques de la maturation sexuelle chez les femelles (ouverture vaginale et fréquence accrue de proéminence des bourgeons terminaux dans les glandes mammaires), accompagnés d'une réduction du poids des ovaires et d'une baisse du nombre de corps jaunes, et une légère hypertrophie de l'épithélium superficiel de l'utérus ont été observés aux doses de 0,05/0,35 mg/kg/jour.

La majorité des anomalies ont été réversibles, sauf les modifications des os, la hausse du taux de phosphore sérique et la minéralisation des tissus mous (y compris la minéralisation et la dystrophie de la cornée), qui ont évolué/empiré pendant la période sans médicament. De plus, la basophilie tubulaire rénale et les cœurs de poids accru étaient toujours présents à la fin de la période de rétablissement.

La dystrophie cornéenne, qui est survenue aux doses  $\geq 0,3$  fois la dose clinique chez l'humain adulte d'après les comparaisons de l'ASC, et l'augmentation du poids du cœur n'ont pas été observées chez les animaux adultes ayant reçu le tramétinib.

## RÉFÉRENCES

1. Abe H, Kikuchi S, Hayakawa K *et al.* Discovery of a highly potent and selective MEK inhibitor: GSK1120212 (JTP-74057 DMSO solvate). *ACS Med Chem Lett* 2011;2:320–324.
2. Falchook GS, Lewis KD, Infante JR, Gordon MS, Vogelzang NJ, DeMarini DJ *et al.* Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2012;13(8):782–789.
3. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M *et al.* Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2012;367(2):107–114.
4. Gilmartin AG, Bleam MR, Groy A *et al.* GSK1120212 (JTP-74057) is an inhibitor of MEK activity and activation with favorable pharmacokinetic properties for sustained *in vivo* pathway inhibition. *Clin Cancer Res* 2011;17(5):989–1000.
5. Infante JR, Fecher LA, Falchook GS, Nallapareddy S, Gordon MS, Becerra C *et al.* Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2012;13(8):773–781.
6. Jing J, Greshock J, Holbrook JD *et al.* Comprehensive predictive biomarker analysis for MEK inhibitor GSK1120212. *Mol Cancer Ther* 2012;11(3):720–729.
7. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J *et al.* Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1877-1888.
8. Monographie de TAFINLAR (mésylate de dabrafénib) à 50 mg et 75 mg. Novartis Pharma Canada inc.
9. Solit DB, Garraway LA, Pratilas CA *et al.* BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. *Nature* 2006;439:358–362.
10. Long GV, Hauschild A, Santinami M *et al.* Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1813-1823.



## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### PrMEKINIST<sup>MD</sup> Comprimés de tramétinib

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de MEKINIST pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de MEKINIST. Pour toute autre question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

MEKINIST, peut être utilisé **seul ou avec le dabrafénib**. Si vous prenez MEKINIST avec le dabrafénib, lisez les deux dépliants.

MEKINIST ne doit être employé que chez les personnes dont les tumeurs contiennent un gène anormal appelé « *BRAF* ». Avant de prendre MEKINIST, vous devez passer un test de dépistage, pour confirmer que votre tumeur contient bien ce gène anormal. Votre médecin prélèvera un échantillon de votre tumeur pour vérifier si MEKINIST est le médicament qu'il vous faut.

Lorsqu'il est utilisé **seul**, MEKINIST sert :

- à traiter un type de cancer de la peau appelé *mélanome*. Ce type de mélanome ne peut être éliminé par chirurgie ou s'est propagé dans d'autres parties du corps.

Lorsqu'il est utilisé **avec le dabrafénib**, MEKINIST sert également :

- à traiter un type de cancer de la peau appelé *mélanome*. Ce type de mélanome ne peut être éliminé par chirurgie ou s'est propagé dans d'autres parties du corps;
- à aider à prévenir la réapparition d'un mélanome qui a déjà été complètement enlevé par chirurgie;
- à traiter un type de cancer du poumon appelé *cancer du poumon non à petites cellules*. Ces médicaments sont utilisés ensemble lorsque ce cancer s'est propagé dans d'autres parties du corps.

##### Les effets de ce médicament :

MEKINIST cible les protéines activées par le gène *BRAF* anormal (muté). Cela ralentit ou arrête la croissance des cellules cancéreuses.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce

##### médicament :

Ne prenez pas MEKINIST si vous êtes allergique au tramétinib ou à n'importe lequel des autres ingrédients entrant dans la composition de ce médicament.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Le tramétinib.

##### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Croscarmellose sodique, hypromellose, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, silice (colloïdale) et laurylsulfate de sodium.

Enrobage du comprimé : hypromellose, oxyde de fer jaune (comprimé à 0,5 mg), oxyde de fer rouge (comprimé à 2 mg), polyéthylène glycol, polysorbate 80 (comprimé à 2 mg) et dioxyde de titane.

##### La présentation :

MEKINIST est offert en comprimés pelliculés contenant 0,5 mg ou 2 mg de tramétinib.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions importantes

MEKINIST doit être prescrit par un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments antinéoplasiques. Les effets secondaires graves comprennent les suivants :

- problèmes cardiaques;
- problèmes oculaires;
- complications pulmonaires;
- problèmes de peau, y compris de graves cas d'éruption cutanée, avec ou sans infections;
- caillots sanguins dans une veine (thrombose veineuse profonde) et dans les poumons (embolie pulmonaire);
- saignements abondants dans certains organes (cerveau, poumons, estomac et intestins).

Les autres effets secondaires graves observés lors de l'administration de MEKINIST avec le dabrafénib comprennent :

- une forte fièvre.

##### **Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MEKINIST si vous :**

- êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. Vous devez utiliser une méthode contraceptive fiable tant que vous prenez MEKINIST et durant au moins 16 semaines après avoir cessé de le prendre. Les pilules, les timbres et les injections ne sont pas efficaces pour

prévenir les grossesses parce qu'ils pourraient perdre de leur efficacité pendant que vous prenez MEKINIST et le dabrafénib; vous devez donc utiliser un autre moyen de contraception. Vous ne devez pas tomber enceinte pendant le traitement par MEKINIST mais, le cas échéant, informez-en immédiatement votre médecin, car le médicament peut être néfaste pour l'enfant à naître.

- allaitez. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par MEKINIST.
- êtes un homme (que vous ayez subi ou non une vasectomie) dont la partenaire est enceinte ou pourrait le devenir. Vous devez utiliser un préservatif et un spermicide lorsque vous avez des relations sexuelles pendant que vous prenez MEKINIST et durant au moins 16 semaines après avoir cessé de le prendre.
- avez un **problème cardiaque** comme l'insuffisance cardiaque ou des troubles du rythme cardiaque (battements du cœur). Votre médecin doit examiner le fonctionnement de votre cœur avant de vous prescrire MEKINIST et durant le traitement.
- avez un **problème oculaire** comme le blocage de la veine qui draine l'œil (*occlusion veineuse rétinienne*) ou une enflure dans l'œil qui peut être due à l'accumulation de liquide. Votre médecin peut vous faire examiner les yeux avant de vous prescrire MEKINIST et durant le traitement.
- avez un **problème de peau** comme une éruption cutanée ou une éruption semblable à l'acné.
- avez des **problèmes pulmonaires ou respiratoires**, y compris de la difficulté à respirer souvent accompagnée d'une toux sèche, d'essoufflement et de fatigue. Votre médecin pourrait prévoir l'examen de vos poumons avant que vous commenciez à prendre MEKINIST.
- avez une **pression sanguine élevée** (*hypertension*).
- avez une **maladie du foie ou des reins**.
- faites des **caillots de sang**.
- avez ou avez eu des **problèmes de saignements**.

**AVANT d'utiliser MEKINIST avec le dabrafénib**, lisez le dépliant du dabrafénib et consultez également votre médecin si vous :

- êtes un homme. Le dabrafénib peut faire baisser le nombre de spermatozoïdes durant la prise de MEKINIST avec le dabrafénib; il existe un risque que le nombre de spermatozoïdes ne revienne pas à la normale après l'arrêt du traitement par le dabrafénib.
- avez un nombre faible de globules blancs (*neutropénie*).
- présentez ou avez présenté un trouble du rythme cardiaque, comme des battements cardiaques irréguliers ou un allongement de l'intervalle QT, ou un facteur de risque de *torsades de pointes* (accélération rapide et dangereuse de la fréquence cardiaque) tel que le diabète, un faible taux de potassium, de magnésium ou de calcium et des antécédents de faible fréquence cardiaque ou d'évanouissement.
- avez des problèmes touchant les valvules cardiaques.

- avez un taux élevé de sucre dans votre sang (diabète).
- prévoyez de vous faire opérer, ou recevoir des soins dentaires ou d'autres types de soins médicaux.

L'emploi de MEKINIST n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents (< 18 ans).

**Problèmes de cœur :** MEKINIST peut nuire à l'efficacité du cœur (en réduisant la quantité de sang pompée à chaque battement cardiaque). Les personnes qui ont déjà un problème cardiaque risquent davantage d'avoir cet effet secondaire. On vérifiera votre santé cardiaque pendant le traitement par MEKINIST. Voici quelques-uns des signes et symptômes de problèmes cardiaques :

- Impression que votre cœur bat trop vite, trop fort ou irrégulièrement
- Étourdissements
- Fatigue
- Sensation de tête légère
- Essoufflement
- Enflure des jambes

**Problèmes aux yeux (visuels) :** MEKINIST peut causer des troubles oculaires, y compris la cécité. L'emploi de MEKINIST n'est pas recommandé si vous avez, avez eu ou risquez d'avoir certaines maladies oculaires telles qu'une sensation d'éclairs lumineux, une perte de la vue (*décollement de la rétine*) ou un blocage de la veine qui draine l'œil (*occlusion veineuse rétinienne*). Votre médecin peut vous conseiller de faire examiner vos yeux avant de commencer à prendre MEKINIST et pendant le traitement. Il vous demandera de cesser de prendre MEKINIST et vous dirigera vers un spécialiste, si :

- vous voyez des taches de couleur;
- vous voyez un halo (un contour flou autour des objets);
- votre vue s'embrouille.

**Problèmes pulmonaires :** MEKINIST peut causer des complications pulmonaires, comme une pneumopathie inflammatoire ou interstitielle. Chez certains patients, ces effets ont été mortels.

**Problèmes de peau :** MEKINIST peut causer une éruption cutanée, une éruption qui ressemble à l'acné et des infections. Informez votre médecin si vous avez une éruption cutanée.

**Caillots sanguins :** MEKINIST peut causer des caillots sanguins dans les bras et les jambes, lesquels pourraient aller se loger dans les poumons et entraîner la mort. Consultez immédiatement un professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- douleur à la poitrine;
- difficulté à respirer ou essoufflement soudain;
- douleur aux jambes accompagnée ou non d'enflure;
- enflure des bras ou des jambes, particulièrement

- plus marquée d'un côté que de l'autre;
- froideur ou pâleur d'un bras ou d'une jambe.

**Hémorragies : MEKINIST peut causer des hémorragies graves**, y compris dans le cerveau, l'estomac ou l'intestin, qui peuvent causer la mort. Appelez votre médecin et obtenez des soins médicaux immédiatement si vous remarquez des signes de saignements inhabituels tels que les suivants :

- maux de tête, étourdissements ou sensation de faiblesse;
- crachats contenant du sang ou des caillots de sang;
- vomissement de sang ou d'une matière ressemblant à du marc de café;
- selles rouges ou noires qui ressemblent à du goudron.

**Problèmes gastro-intestinaux :** MEKINIST peut causer de la diarrhée, des douleurs à l'abdomen et de la fièvre, qui sont des signes possibles d'une inflammation du côlon. La prise de MEKINIST peut également accroître le risque de perforation de la paroi de l'intestin ou de l'estomac. Cet effet indésirable est peu fréquent. Prévenez immédiatement votre médecin si vous ressentez des problèmes d'estomac ou d'intestin, ou encore si vous avez des douleurs intenses à l'abdomen.

**Problèmes musculaires :** MEKINIST peut causer la dégradation du tissu musculaire (*rhabdomyolyse*). Consultez votre médecin dès que possible si n'importe lequel des symptômes suivants apparaît :

- douleur musculaire inexplicée, sensibilité ou faiblesse musculaire
- faiblesse généralisée (surtout si vous ne vous sentez pas bien)
- coloration brunâtre ou anormale des urines

**Fièvre (température corporelle > 38,5 °C) : L'emploi de MEKINIST avec le dabrafénib peut causer une fièvre élevée. Si vous faites de la fièvre, cessez de prendre le dabrafénib et communiquez immédiatement avec votre médecin.**

Dans certains cas, la fièvre peut s'accompagner de frissons importants, d'une déshydratation, d'une baisse de la pression sanguine (*hypotension*), d'étourdissements et de problèmes aux reins. Dans ce cas ou si la fièvre est forte, votre médecin pourrait vous recommander de cesser de prendre MEKINIST et le dabrafénib et vous prescrire d'autres médicaments pour traiter la fièvre. Une fois la fièvre tombée, votre médecin pourrait vous conseiller de recommencer à prendre MEKINIST et le dabrafénib .

**Baisse du nombre de globules blancs (*neutropénie*) :** L'emploi de MEKINIST avec le dabrafénib peut entraîner une baisse d'un certain type de globules blancs pouvant mener à une infection et aussi mettre la vie en danger, ou à des ecchymoses (bleus) ou des saignements inattendus. Votre médecin surveillera votre état à intervalles réguliers.

Parmi les signes indiquant que le nombre de certains globules blancs est bas, on trouve les suivants :

- symptômes d'infection (fièvre, frissons, mal de gorge);
- tendance à faire des ecchymoses ou à saigner facilement;
- rhume.

**Problèmes touchant le foie : L'emploi de MEKINIST avec le dabrafénib** peut entraîner des problèmes au foie pouvant évoluer vers des affections graves comme l'hépatite et l'insuffisance hépatique, qui peuvent être mortelles. Votre médecin surveillera votre état à intervalles réguliers. Parmi les signes indiquant que votre foie pourrait ne pas fonctionner correctement, on trouve les suivants :

- perte d'appétit;
- maux de cœur (nausées);
- vomissements;
- douleur à l'estomac (abdomen);
- coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux (*ictère*);
- urine de couleur foncée;
- démangeaisons.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin et votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez. Cela comprend les médicaments d'ordonnance (prescription) et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base d'herbes médicinales (produits naturels).

La liste ci-dessous comprend certains des médicaments (mais pas tous) qui peuvent interagir avec MEKINIST et ainsi altérer l'activité électrique de votre cœur :

- les antiarythmiques, qui servent à stabiliser le rythme cardiaque (quinidine, procainamide, amiodarone, sotalol, etc.);
- les bêtabloquants, qui sont utilisés pour abaisser la tension artérielle (*pression sanguine*);
- les inhibiteurs de la protéase du VIH.

Il est important de prendre MEKINIST à jeun (sans aliments), parce que la nourriture peut nuire à l'absorption du médicament.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Parmi les patients qui ont pris MEKINIST avec le dabrafénib pour aider à prévenir la réapparition d'un mélanome après une intervention chirurgicale, les femmes ont éprouvé plus d'effets secondaires et d'effets secondaires graves que les hommes. Ces effets secondaires ont causé :

- plus de réductions de la dose;
- plus d'interruptions du traitement;
- plus d'abandons du traitement.

**Dose habituelle :**

Si vous prenez MEKINIST seul, la dose habituelle de MEKINIST est de 1 comprimé à 2 mg, 1 fois par jour.

Si vous prenez MEKINIST avec le dabrafénib, la dose habituelle de MEKINIST est de 2 mg 1 fois par jour et celle du dabrafénib est de 150 mg (2 capsules dosées à 75 mg) 2 fois par jour (en tout, 4 capsules par jour)

**Comment prendre MEKINIST seul ou avec le dabrafénib:**

Vous devez prendre MEKINIST à jeun au moins 1 heure avant de manger ou 2 heures après un repas.

Avalez le comprimé entier avec un grand verre d'eau.

Prenez MEKINIST environ à la même heure chaque jour.

Si vous prenez MEKINIST avec le dabrafénib, prenez MEKINIST avec la dose du matin ou du soir de dabrafénib. Prenez vos deux doses de dabrafénib environ aux mêmes heures chaque jour.

Prenez toujours MEKINIST en suivant exactement les directives de votre médecin. Ce dernier pourrait décider de vous prescrire une dose plus faible si vous avez des effets secondaires ou interrompre votre traitement durant un certain temps.

Il convient de prendre MEKINIST aussi longtemps que votre médecin vous dit de le faire.

Ne prenez pas les doses du matin et du soir de dabrafénib en même temps, et ne prenez pas plus d'une dose de MEKINIST par jour.

Ne prenez pas plus de comprimés que la quantité recommandée par votre médecin.

**Surdose :**

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Oubli d'une dose :**

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée – attendez et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. **Ne prenez pas plus d'une dose de MEKINIST à la fois.**

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Les effets secondaires pouvant se manifester lorsque vous prenez MEKINIST sont présentés ci-dessous.

**Effets secondaires très fréquents, pouvant toucher plus de 1 personne sur 10 :**

- Diarrhée
- Maux de cœur (*nausées*), vomissements
- Constipation
- Mal d'estomac (douleur abdominale)
- Sécheresse de la bouche
- Manque d'énergie, sensation de faiblesse, d'être malade ou fatigué (*asthénie* y compris le malaise et la fatigue)
- Enflure des mains ou des pieds (*œdème périphérique*)
- Perte ou amincissement inhabituels des cheveux (*alopécie*)
- Toux
- Essoufflement, respiration laborieuse (*dyspnée*)
- Saignements (gencives, yeux, poumons, vagin, rectum et présence de sang dans l'urine) (*hémorragie*)
- Pression sanguine élevée : MEKINIST peut entraîner ou aggraver une pression sanguine élevée (*hypertension*). Votre médecin doit surveiller votre pression sanguine durant le traitement par MEKINIST. Informez votre médecin si vous avez une pression sanguine élevée, si votre hypertension s'aggrave ou si vous présentez un mal de tête sévère, une sensation de tête légère ou des étourdissements.

**Effets secondaires très fréquents détectés par des tests sanguins :**

- Résultats anormaux d'examen du foie

**Effets secondaires fréquents, pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 :**

- Inflammation des follicules de la peau
- Éruption cutanée avec des ampoules (*cloques*) remplies de pus (*éruption pustuleuse*)
- Rougeur de la peau, gerçures ou crevasses (*fissures cutanées*)
- Infection de la peau (*cellulite*)
- Anomalies des ongles comme une modification ou une douleur aux ongles, une infection ou une enflure des cuticules
- Effets touchant la peau tels qu'éruptions cutanées, excroissances semblables à des verrues ou rougeur et/ou enflure
- Desquamation possible des paumes, des doigts et de la plante des pieds qui peuvent être accompagnés de picotement et de brûlure (*syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire*)

- Saignements de nez (*épistaxis*)
- Bouche endolorie ou ulcères de la bouche (*stomatite*)
- Inflammation des muqueuses
- Enflure du visage, enflure locale d'autres tissus (*œdème de la face*)
- Troubles de la vue (vision trouble)
- Enflure autour des yeux (*œdème périorbitaire*)
- Fatigue, gêne thoracique, sensation de tête légère, douleur, palpitations (*diminution de la fraction d'éjection*)
- Changements dans la façon dont le cœur pompe le sang (*dysfonctionnement ventriculaire gauche*)
- Battements cardiaques lents (*bradycardie*)
- Déshydratation (manque d'eau ou de liquide dans le corps)
- Détachement de la membrane sensible à la lumière située au fond de l'œil des couches qui la soutiennent (*décollement de la rétine*)
- Enflure dans l'œil causée par la fuite d'un liquide entraînant une vision trouble (*choriorétinopathie*)

**Effets secondaires très fréquents détectés par des tests sanguins :**

- Baisse du nombre de globules rouges (*anémie*)
- Anomalie du taux de créatine kinase, une enzyme présente surtout dans le cœur, le cerveau et les muscles

**Effets secondaires peu fréquents, pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100 :**

- Enflure des nerfs situés au fond de l'œil (*œdème papillaire*)

Consultez les renseignements pour le consommateur sur le dabrafénib pour connaître les effets secondaires possibles lorsque MEKINIST est pris avec le dabrafénib.

**En plus des effets secondaires de MEKINIST mentionnés ci-dessus, d'autres effets secondaires peuvent se manifester lorsque vous prenez MEKINIST avec le dabrafénib:**

**Effets secondaires très fréquents, pouvant toucher plus de 1 personne sur 10 :**

- Diminution de l'appétit
- Frissons
- Maux de tête
- Étourdissements
- Infection des voies urinaires
- Inflammation nasale (*rhinopharyngite*)
- Douleur aux mains ou aux pieds (douleur aux extrémités)
- Douleurs articulaires (*arthralgie*)
- Douleurs musculaires (*myalgie*)
- Diminution du poids
- Épaississement des couches superficielles de la peau (*hyperkératose*)
- Spasmes musculaires

- Baisse de la pression sanguine (*hypotension*)
- Fatigue, frissons, mal de gorge, douleur aux articulations ou aux muscles (syndrome pseudogrippal)

**Effets secondaires très fréquents détectés par test sanguin :**

- Faible taux d'un type particulier de globules blancs (*neutropénie*)
- Baisse du taux de sodium (*hyponatrémie*)

**Effets secondaires fréquents, touchant moins de 1 personne sur 10 mais plus de 1 personne sur 100 :**

- Sueurs nocturnes
- Épaississement de la peau de couleur brune ou jaunâtre (*kératose séborrhéique*)
- Acrochordons
- Transpiration excessive (*hyperhidrose*)
- Plaques rugueuses et squameuses (écailleuses) sur la peau (*kératose actinique*)
- Excroissances semblables à des verrues
- Inflammation de la couche de graisse sous la peau (*panniculite*)
- Papillome (type de cancer de la peau bénin [inoffensif])
- Lésions cutanées
- Augmentation du poids
- Sensibilité accrue de la peau au soleil (*photosensibilité*)

**Effets secondaires fréquents détectés par test sanguin**

- Baisse du nombre de plaquettes (cellules qui aident le sang à coaguler)
- Baisse du nombre d'un certain type de globules blancs (*leucopénie*)
- Augmentation de certaines substances (enzymes) produites par le foie
- Baisse du taux de phosphore dans le sang (*hypophosphatémie*)
- Augmentation du taux de sucre dans le sang (glucose)

**Effets secondaires peu fréquents, touchant moins de 1 personne sur 100 mais plus de 1 personne sur 1000 :**

- Inflammation des reins (*néphrite*)
- Trouble rénal qui peut entraîner une baisse de la production d'urine (*insuffisance rénale*)
- Inflammation du pancréas causant une douleur abdominale intense (*pancréatite*)

Si n'importe lequel des effets secondaires énumérés ci-dessus est ou devient sévère ou inconfortable, ou si vous remarquez un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans ce dépliant, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
<b>Très fréquent</b>	<b>Dermatite acnéiforme :</b> Éruption cutanée, éruption semblable à l'acné, rougeur du visage, sécheresse de la peau ou démangeaisons	✓	
	<b>Saignements graves :</b> maux de tête, étourdissements ou sensation de faiblesse, expectoration de sang ou de caillots de sang, vomissements de sang ou d'une matière ressemblant à du marc de café, selles rouges ou noires qui ressemblent à du goudron		✓
<b>Très fréquent (quand MEKINIST est pris avec le dabrafénib)</b>	<b>Fièvre</b> (température entre 38,5 et 40 °C)	✓	
	<b>Forte fièvre</b> (température > 40 °C) ou tout état fébrile accompagné de frissons, d'hypotension, ou de troubles rénaux		✓
	<b>Œdème :</b> enflure généralisée		✓
	<b>Hyponatrémie (baisse du taux de sodium dans le sang) :</b> fatigue, confusion, contractions musculaires, convulsions		✓
<b>Fréquent</b>	<b>Caillots sanguins :</b> douleur à la poitrine, difficulté à respirer ou essoufflement soudain, douleur aux jambes accompagnée ou non d'enflure, enflure des bras et des jambes, froideur ou pâleur d'un bras ou d'une jambe		✓
	<b>Embolie pulmonaire</b> (caillot sanguin dans le poumon) : douleur vive à la poitrine, toux avec expectoration de sang ou essoufflement		✓

	soudain. Difficulté à respirer, évanouissement, battements de cœur accélérés, coloration bleuâtre de la peau)		
	<b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer		✓
<b>Fréquent (quand MEKINIST est pris avec le dabrafénib)</b>	<b>Cancer épidermoïde de la peau, dont kérato-acanthome</b> (lésion, verrue ou bosse rougeâtre, qui saigne ou ne guérit pas)	✓	
	<b>Pancréatite aiguë :</b> douleur aiguë et intense dans le haut du ventre		✓
	<b>Néphrite tubulo-interstitielle :</b> diminution ou augmentation de la quantité d'urines évacuées, somnolence, confusion, nausées pouvant indiquer une inflammation des reins		✓
	<b>Uvéite</b> (rougeur et enflure à l'œil) : douleur à l'œil, sensation de brûlure ou sensibilité à la lumière. Vision trouble. Mal de tête		✓
<b>Peu fréquent</b>	<b>Problèmes cardiaques :</b> impression que le cœur bat trop fort, trop vite ou irrégulièrement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, essoufflement et enflure des jambes	✓	
	<b>Problèmes visuels :</b> éclairs lumineux, taches noires ou de couleur (corps flottants), contour flou des objets (halo), perte partielle de la vue. Ces problèmes peuvent être attribuables aux facteurs ci-dessous ▪ Occlusion veineuse rétinienne : vision trouble ou baisse de la vue (touche habituellement un seul œil et peut survenir	✓	

	soudainement) ▪ Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) : vision trouble ou déformée		
	<b>Complications pulmonaires</b> (pneumopathie inflammatoire ou interstitielle - inflammation des poumons) : essoufflement et toux		✓
	<b>Complications digestives :</b> graves maux d'estomac, frissons, fièvre, nausées, vomissements de sang, selles noires ou sanglantes, perforation de la paroi de l'intestin		✓
	<b>Rhabdomyolyse :</b> douleur musculaire inexplicable, sensibilité ou faiblesse musculaire, faiblesse généralisée (particulièrement si vous ne vous sentez pas bien), urine brunâtre ou de couleur anormale	✓	
<b>Peu fréquent (quand MEKINIST est pris avec le dabrafénib)</b>	<b>Nouveau mélanome</b> (grain de beauté de forme ou de couleur anormales, qui grossit ou qui change de forme ou de couleur, nouvelle lésion cutanée)	✓	
	<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas provoquant de fortes douleurs abdominales)	✓	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si MEKINIST cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C), dans le contenant d'origine. Craint la lumière et l'humidité. Ne jetez pas le sachet contenant l'agent dessiccateur.

Le flacon ne doit pas être conservé à l'extérieur du réfrigérateur pendant plus de 30 jours.

### SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

en ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)  
par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et

- en l'acheminant par télécopieur sans frais : 1-866-678-6789

- en l'envoyant au Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet<sup>MC</sup> Canada au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

[www.novartis.ca](http://www.novartis.ca) ou en communiquant avec le promoteur :

Novartis Pharma Canada inc.  
385 boul. Bouchard  
Dorval, Québec  
H9S 1A9  
1-800-363-8883

Novartis Pharma Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 5 avril 2019

MEKINIST est une marque déposée.