

Santé Canada affiche des avertissements concernant l'innocuité des produits de santé, des avis de santé publique, des communiqués de presse et d'autres avis provenant de l'industrie à titre de service aux professionnels de la santé, aux consommateurs et aux autres parties intéressées. Bien que Santé Canada approuve les produits thérapeutiques, elle ne sanctionne pas ces produits ni les compagnies qui les fabriquent. Pour toute question concernant les renseignements sur le produit, prière de s'adresser à un professionnel de la santé.

La présente est une copie d'une lettre de **GlaxoSmithKline Inc. (GSK)**.

Veuillez communiquer avec la compagnie pour obtenir une copie de toute référence, pièce jointe ou annexe.

AUTORISATION AVEC CONDITIONS VISANT L'EMPLOI DE TAFINLAR® (MÉSYLATE DE DABRAFÉNIB) EN ASSOCIATION AVEC MEKINIST® (TRAMÉTINIB) POUR LE TRAITEMENT DU MÉLANOME MÉTASTATIQUE OU INOPÉRABLE EXPRIMANT UNE MUTATION V600 DU GÈNE *BRAF*

Le 6 mars 2015

Avis aux professionnels de la santé

GlaxoSmithKline Inc. est heureuse d'annoncer que Santé Canada a délivré un avis de conformité, en vertu de la politique sur les avis de conformité avec conditions (AC-C), visant TAFINLAR® (mésylate de dabrafénib) en association avec le tramétinib pour le traitement du mélanome métastatique ou inopérable exprimant une mutation V600 du gène *BRAF*.

Santé Canada a émis une autorisation de mise en marché avec conditions, en vertu de la politique sur les AC-C pour refléter la nature prometteuse des données cliniques sur l'emploi de TAFINLAR® en association avec le tramétinib chez les patients atteints de cette maladie grave et la nécessité de poursuivre le suivi afin d'attester des avantages cliniques du produit. Lorsqu'il est utilisé en association avec le tramétinib, TAFINLAR® a un profil d'innocuité acceptable fondé sur l'évaluation des avantages et des risques qu'il présente.

L'efficacité et l'innocuité de TAFINLAR® administré en association avec le tramétinib chez des patients ayant un mélanome métastatique ou inopérable exprimant une mutation V600 du gène *BRAF* ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique multicentrique internationale de phase III, menée à double insu, avec répartition aléatoire (MEK115306) auprès de 423 patients ayant une mutation V600E ou V600K du gène *BRAF*.

Le traitement par l'association médicamenteuse a entraîné une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (SSP) évaluée par les chercheurs comparativement au traitement par TAFINLAR® en monothérapie (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,75; IC à 95 % : de 0,57 à 0,99; $p = 0,035$). Ceci qui représente une réduction de 25 % du risque d'évolution tumorale ou de décès avec l'association comparativement à TAFINLAR® en monothérapie. La durée médiane de la SSP a été de 9,3 mois dans le groupe traité par l'association et de 8,8 mois dans le groupe traité par TAFINLAR® en monothérapie. Un examinateur indépendant a déterminé que les résultats relatifs à la SSP n'étaient pas statistiquement significatifs (RRI : 0,78; IC à 95 % : de 0,59 à 1,04).

Le meilleur taux de réponse globale confirmé par les chercheurs (paramètre secondaire) a aussi été plus élevé avec l'association qu'avec TAFINLAR® en monothérapie. Les données sur la survie globale étaient encore fragmentaires au moment de l'analyse principale.

Indication et utilisation clinique

TAFINLAR® en association avec le tramétinib bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions pour le traitement du mélanome métastatique ou inopérable exprimant une mutation V600 du gène *BRAF*. Les patients doivent être avisés de la nature conditionnelle de l'autorisation de mise en marché pour cette indication.

Autres utilisations de TAFINLAR®

TAFINLAR® en monothérapie bénéficie d'une autorisation de mise en marché sans conditions pour le traitement du mélanome métastatique ou inopérable exprimant une mutation V600 du gène *BRAF*.

Mode d'action et pharmacologie clinique

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 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 intégrante de la voie MAPK mettant également en jeu RAS/RAF/MEK/ERK. 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 retarde l'apparition d'une résistance des xénogreffes de mélanome contenant la mutation V600 du gène *BRAF*.

Mises en garde et précautions importantes

En plus des mises en garde et précautions importantes associées à l'emploi de TAFINLAR® et du tramétinib en monothérapie, les manifestations suivantes sont survenues seulement ou plus souvent lorsque TAFINLAR® était administré en concomitance avec le tramétinib :

- **États fébriles non infectieux** : Des cas de pyrexie ont été rapportés durant les études cliniques sur TAFINLAR®, et ils sont généralement apparus au cours des deux mois qui suivaient le début du traitement. La fréquence et la gravité de la pyrexie étaient accrues lorsque TAFINLAR® était administré en concomitance avec le tramétinib. On a signalé de graves réactions fébriles au médicament (forte fièvre ou fièvre de tout grade s'accompagnant de grands frissons, de déshydratation, d'hypotension ou d'insuffisance rénale en l'absence d'une autre cause [p. ex., infection]) chez des patients sous TAFINLAR®. Dans le cadre de l'étude de phase III ayant comparé l'association de TAFINLAR® et de tramétinib à TAFINLAR® en monothérapie, de graves réactions fébriles au médicament sont survenues chez 15 % (32/209) des patients qui avaient reçu l'association par rapport à 7 % (14/211) des patients qui avaient reçu la monothérapie.
- **Thromboembolie veineuse** : Des cas mortels de thromboembolie veineuse sont survenus chez des patients ayant reçu TAFINLAR® en association avec le tramétinib. Dans le cadre de l'étude de phase I/II, des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) se sont produites chez 6 % (12/204) des patients traités par TAFINLAR® en association avec le tramétinib; deux d'entre elles ont causé la mort (1 %). Dans le cadre de l'étude de phase III portant sur l'association, des cas de TVP et d'EP sont survenus chez 2 % (4/209) des patients qui recevaient l'association et chez < 1 % (1/211) des patients qui recevaient TAFINLAR® en monothérapie.
- **Manifestations hémorragiques majeures** : Des manifestations hémorragiques, y compris des manifestations hémorragiques majeures (saignement symptomatique dans une partie du corps ou un organe important ou hémorragie intracrânienne mortelle) ont été signalées chez des patients ayant reçu TAFINLAR® en association avec le tramétinib. Des manifestations hémorragiques (tous grades) ont été signalées chez 16 % (9/55) des patients traités par l'association dans le cadre de l'étude de phase I/II par rapport à 2 % (1/53) des patients traités seulement par TAFINLAR®. Des hémorragies majeures (hémorragie intracrânienne ou gastrique) sont survenues chez 5 % (3/55) des patients traités par l'association, et elles ont été mortelles chez 4 % (2/55) des patients traités par l'association, alors qu'il n'y a eu aucun cas chez les patients qui recevaient la monothérapie. Des manifestations hémorragiques (tous grades) ont été signalées chez 17 % (35/209) des patients traités par l'association dans le cadre de l'étude de phase III, et les cas d'hémorragie intracrânienne ont été mortels chez 1 % (3/209) des patients.

Effets indésirables

L'innocuité de TAFINLAR[®] employé en association avec le tramétinib a été évaluée dans une population de 209 patients atteints de mélanome avancé ou métastatique qui avait été incluse dans l'analyse d'innocuité de l'étude de phase III durant laquelle l'association a été comparée à TAFINLAR[®] employé en monothérapie. Dans le groupe traité par l'association, la pyrexie, les frissons et la diarrhée sont survenus à une fréquence $\geq 10\%$ plus élevée que dans le groupe traité par la monothérapie. L'analyse des effets indésirables les plus fréquents, classés en fonction du risque relatif, indique que le risque des effets indésirables suivants était plus élevé dans le groupe traité par l'association que dans le groupe traité par la monothérapie : hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALT), hausse du taux d'aspartate aminotransférase (AST), frissons, pyrexie, diarrhée, œdème périphérique et hypertension.

Un pourcentage plus élevé de patients du groupe traité par l'association (9 %) que de patients du groupe traité par la monothérapie (5 %) ont eu des effets indésirables ayant provoqué 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 également plus élevé dans le groupe traité par l'association que dans celui traité par TAFINLAR[®] en monothérapie. Dans le groupe traité par l'association, le traitement a été interrompu chez 49 % des patients, et la dose a été réduite chez 25 % des patients par comparaison à 33 % et 13 % des patients du groupe traité par la monothérapie, respectivement.

Posologie et administration

La posologie recommandée de TAFINLAR[®] en traitement d'association est de 150 mg (2 capsules à 75 mg) par voie orale 2 fois par jour (correspondant à une dose quotidienne totale de 300 mg), et celle du tramétinib est de 2 mg par voie orale 1 fois par jour.

TAFINLAR[®] doit être pris sans nourriture avec un grand verre d'eau, au moins 1 heure avant ou au moins 2 heures après les repas, et à intervalles d'environ 12 heures. TAFINLAR[®] doit être pris environ aux mêmes heures chaque jour.

Lorsque TAFINLAR[®] et le tramétinib sont pris en association, la dose quotidienne de tramétinib doit être prise à la même heure chaque jour, avec la dose du matin ou la dose du soir de TAFINLAR[®].

Le traitement doit se poursuivre jusqu'à la reprise de l'évolution du mélanome ou l'apparition de manifestations de toxicité inacceptables.

Pour obtenir les renseignements thérapeutiques complets et les renseignements destinés aux patients et aux soignants, veuillez consulter les monographies de TAFINLAR[®] et de MEKINIST[®], qui sont accessibles à l'adresse www.gsk.ca.

Si vous avez des questions d'ordre médical sur TAFINLAR[®] ou le tramétinib, veuillez communiquer avec notre service d'Information médicale au 1-800-387-7374.

Original signé par

D^{re} Sally Taylor
Directrice médicale pour le Canada
GSK Canada

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
Tél. : 1-800-387-7374

Signalement des effets secondaires soupçonnés

Programme Canada Vigilance
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des aliments
SANTÉ CANADA

Pré Tunney

Indice de l'adresse : 0701C

Ottawa (Ontario)

K1A 0K9

Téléphone : 613-957-0337 ou télécopieur : 613-957-0335

Pour déclarer un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent composer ces numéros sans frais :

Téléphone : 1-866-234-2345

Télécopieur : 1-866-678-6789

Courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

On peut trouver le formulaire de déclaration des effets indésirables et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables sur le site Web de Santé Canada ou dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*.

Pour tout autre renseignement concernant cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada à :

Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction

Courriel : Enquetes_bmosr@hc-sc.gc.ca

Téléphone : 613-941-3171

Télécopieur : 613-941-1365