

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Mekinist 0,5 mg comprimés pelliculés

Mekinist 2 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### Mekinist 0,5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du diméthylsulfoxyde de trametinib correspondant à 0,5 mg de trametinib.

### Mekinist 2 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du diméthylsulfoxyde de trametinib correspondant à 2 mg de trametinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

### Mekinist 0,5 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé jaune, oblong, biconvexe, d'environ 5,0 x 9,0 mm, gravé avec le logo du laboratoire sur une face et 'TT' sur l'autre face.

### Mekinist 2 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rose, rond, biconvexe, d'environ 7,6 mm de diamètre, gravé avec le logo du laboratoire sur une face et 'LL' sur l'autre face.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

#### Mélanome

Le trametinib est indiqué en monothérapie ou en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Le trametinib en monothérapie n'a pas démontré d'activité clinique chez les patients dont la maladie a progressé au cours d'un traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF (voir rubrique 5.1).

#### Traitement adjuvant du mélanome

Le trametinib en association avec le dabrafenib est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.

#### Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Le trametinib est indiqué en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

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

Avant de prendre trametinib, les patients doivent avoir la confirmation, par un test validé, qu'ils sont atteints d'une tumeur avec mutation BRAF V600.

### Posologie

La dose recommandée de trametinib, utilisée en monothérapie ou en association au dabrafenib, est de 2 mg une fois par jour. La dose recommandée de dabrafenib, quand il est utilisé en association au trametinib, est de 150 mg deux fois par jour.

### Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable (voir Tableau 2). En situation adjuvante, les patients devront être traités pendant une période de 12 mois à moins qu'une récurrence de la maladie ou qu'une toxicité inacceptable ne survienne.

### Omission d'une dose

Si une dose de trametinib est oubliée, elle ne doit pas être prise s'il reste moins de 12 heures avant la prise suivante.

Si une dose de dabrafenib est omise, lorsque trametinib est donné en association au dabrafenib, la dose de dabrafenib ne doit pas être prise s'il reste moins de 6 heures avant la prise suivante.

### Adaptations posologiques

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une réduction de dose, un arrêt du traitement, ou une interruption temporaire du traitement (voir Tableaux 1 et 2).

Il n'est pas recommandé d'effectuer des adaptations posologiques en cas de survenue d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC) ou d'un nouveau mélanome primitif (voir le RCP de dabrafenib pour plus d'informations).

**Tableau 1 Recommandations relatives à la réduction des doses**

<b>Paliers de dose</b>	<b>Posologie de trametinib</b> Utilisé en monothérapie ou en association au dabrafenib	<b>Posologie de dabrafenib*</b> Uniquement lorsqu'il est utilisé en association au trametinib
Dose initiale	2 mg 1 fois par jour	150 mg 2 fois par jour
1 <sup>ère</sup> réduction de dose	1,5 mg 1 fois par jour	100 mg 2 fois par jour
2 <sup>nde</sup> réduction de dose	1 mg 1 fois par jour	75 mg 2 fois par jour
3 <sup>ème</sup> réduction de dose (seulement pour l'association)	1 mg 1 fois par jour	50 mg 2 fois par jour
L'adaptation de posologie de trametinib en dessous de 1 mg 1 fois par jour, qu'il soit utilisé en monothérapie ou en association au dabrafenib, n'est pas recommandée. L'adaptation de posologie de dabrafenib en dessous de 50 mg 2 fois par jour, lorsqu'il est utilisé en association au trametinib, n'est pas recommandée.		
*Pour les instructions sur la posologie du traitement par dabrafenib en monothérapie, veuillez-vous référer au RCP de dabrafenib, Posologie et méthode d'administration.		

**Tableau 2 Schéma d'adaptation posologique en fonction du grade de tout effet indésirable (excepté la pyrexie)**

<b>Grade (CTC-AE)*</b>	<b>Recommandations de modifications de posologie de trametinib</b> Utilisé en monothérapie ou en association au dabrafenib
Grade 1 ou Grade 2 (Tolérable)	Maintien de la dose et surveillance clinique appropriée.
Grade 2 (Intolérable) ou Grade 3	Interruption du traitement jusqu'au retour à la normale ou à une toxicité de Grade 1 et reprise du traitement à une dose réduite d'un palier
Grade 4	Arrêt définitif ou interruption du traitement jusqu'au retour à la normale ou Grade 1 et reprise du traitement à une dose réduite d'un palier
*L'intensité des effets indésirables cliniques est cotée selon les critères communs de terminologie pour les évènements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) v4.0).	

Lorsque les effets indésirables d'un patient sont bien pris en charge, une ré-augmentation de dose peut être envisagée, en respectant les paliers utilisés au moment de la réduction de la dose. La posologie de trametinib ne doit pas excéder 2 mg une fois par jour.

#### *Pyrexie*

Si la température corporelle du patient est  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , le traitement doit être interrompu (le trametinib en monothérapie, et le trametinib en association avec le dabrafenib). En cas de récurrence, le traitement peut également être interrompu au premier symptôme de pyrexie. Un traitement par antipyrétiques tels que l'ibuprofène ou le paracétamol doit être instauré. L'utilisation de corticostéroïdes par voie orale doit être envisagée dans le cas où les antipyrétiques s'avèrent insuffisants. Des signes et symptômes d'infection doivent être recherchés et si nécessaire, les patients doivent être traités conformément aux pratiques locales (voir rubrique 4.4). Le trametinib, ou le trametinib en association avec le dabrafenib, sont à reprendre si le patient n'a pas eu de symptôme pendant au moins 24 heures, soit (1) à la même dose, soit (2) au palier de dose inférieur, si la fièvre est récurrente et/ou était accompagnée d'autres symptômes sévères dont une déshydratation, une hypotension ou une insuffisance rénale.

Si des toxicités liées au traitement surviennent au cours de l'utilisation de trametinib en association au dabrafenib, les doses des deux traitements doivent simultanément être réduites, interrompues ou arrêtées. Les exceptions pour lesquelles des adaptations posologiques sont nécessaires pour un seul des deux traitements sont détaillées ci-dessous pour l'uvéïte, les tumeurs malignes non cutanées RAS mutées (toxicités principalement liées au dabrafenib), la réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), l'occlusion de la veine rétinienne (OVR), le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEP), et les atteintes pulmonaires interstitielles/pneumopathies (toxicités principalement liées au trametinib).

Exceptions concernant les modifications de posologie (lorsque la réduction de dose s'applique uniquement pour un des deux traitements) spécifiques à certains effets indésirables

*Uvéïte*

Aucune adaptation de la posologie n'est requise en cas d'uvéïte tant que des traitements locaux efficaces peuvent contrôler l'inflammation oculaire. Si l'uvéïte ne répond pas aux traitements oculaires locaux, dabrafenib doit être interrompu jusqu'à la résolution de l'inflammation oculaire et dabrafenib doit être réintroduit à une dose réduite d'un palier. Aucune adaptation de la posologie de trametinib n'est requise lorsqu'il est pris en association au dabrafenib (voir rubrique 4.4).

*Tumeurs malignes non cutanées RAS mutées*

Les bénéfices et les risques doivent être évalués avant de continuer le traitement par dabrafenib chez les patients présentant une tumeur non cutanée associée à une mutation RAS. Aucune adaptation posologique de trametinib n'est requise lorsqu'il est pris en association au dabrafenib.

*Diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) / dysfonction ventriculaire gauche*

Le traitement par trametinib doit être interrompu chez les patients présentant une diminution absolue > 10 % et asymptomatique de la fraction d'éjection du ventricule gauche par rapport à la valeur initiale et avec une valeur de la fraction d'éjection inférieure à la limite inférieure de la normale de l'établissement (voir rubrique 4.4). Aucune adaptation posologique de dabrafenib n'est requise lorsque trametinib est pris en association au dabrafenib. Si la fraction d'éjection ventriculaire gauche se rétablit, le traitement par trametinib peut être repris mais à une dose réduite d'un palier et sous surveillance clinique étroite (voir rubrique 4.4).

Le traitement par le trametinib doit être définitivement arrêté chez les patients qui présentent une dysfonction ventriculaire gauche de Grade 3 ou 4 ou une réduction cliniquement significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche qui ne s'est pas rétablie dans un délai de 4 semaines (voir rubrique 4.4).

*Occlusion de la veine rétinienne et décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine*

Si les patients signalent l'apparition d'un trouble de la vision, comme une diminution de la vision centrale, une vision floue ou une perte de l'acuité visuelle durant le traitement par trametinib, une évaluation ophtalmologique doit être rapidement réalisée. Le traitement par trametinib, qu'il soit pris en monothérapie ou en association au dabrafenib, doit être arrêté définitivement si une occlusion de la veine rétinienne est diagnostiquée durant le traitement. Aucune adaptation posologique de dabrafenib n'est requise lorsque trametinib est pris en association au dabrafenib. Si un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (décollement de la rétine) est diagnostiqué durant le traitement, suivre les modifications de posologie du trametinib indiquées dans le Tableau 3 (voir rubrique 4.4).

**Tableau 3 Recommandations d'adaptation posologique du trametinib en cas de décollement de la rétine**

Décollement de la rétine Grade 1	Poursuivre le traitement avec une évaluation mensuelle de la rétine jusqu'à résolution du décollement. Si le décollement de la rétine s'aggrave, suivre les instructions ci-dessous et suspendre le traitement par trametinib jusqu'à 3 semaines.
Décollement de la rétine Grade 2-3	Suspendre le traitement par trametinib jusqu'à 3 semaines.
Décollement de la rétine Grade 2-3 revenant à la normale ou Grade 1 en 3 semaines	Reprendre le traitement par trametinib à une posologie plus faible (réduction de 0,5 mg) ou arrêter le traitement par trametinib chez les patients prenant du trametinib 1 mg une fois par jour.
Décollement de la rétine Grade 2-3 sans retour à la normale ou Grade 1 en 3 semaines	Arrêt définitif du traitement par trametinib.

#### *Atteinte pulmonaire interstitielle/pneumopathie*

Le traitement par trametinib doit être suspendu chez les patients pour lesquels une atteinte pulmonaire interstitielle ou pneumopathie est suspectée, incluant les patients présentant de nouveaux symptômes ou signes pulmonaires ou une progression de symptômes ou signes préexistants incluant une toux, une dyspnée, une hypoxie, un épanchement pleural ou des infiltrats pulmonaires, dans l'attente des résultats des investigations cliniques. Le traitement par trametinib doit être définitivement arrêté chez les patients avec un diagnostic avéré de pneumopathie ou atteinte pulmonaire interstitielle associée au traitement. Aucune adaptation de posologie de dabrafenib n'est requise lorsque trametinib est pris en association au dabrafenib en cas d'atteinte pulmonaire interstitielle ou de pneumopathie

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2). L'absence de données concernant le trametinib chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ne permet pas d'établir de recommandations d'adaptation de posologie. Le trametinib, lorsqu'il est administré en monothérapie ou en association au dabrafenib, doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. Les données disponibles issues d'une étude clinique de pharmacologie indiquent un impact limité de l'insuffisance hépatique modérée à sévère sur l'exposition au trametinib (voir rubrique 5.2). Le trametinib, lorsqu'il est administré en monothérapie ou en association au dabrafenib, doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère.

#### *Patients non-caucasiens*

La sécurité et l'efficacité du trametinib n'ont pas été établies chez les patients non-caucasiens. Aucune donnée n'est disponible.

#### *Sujets âgés*

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. Des ajustements de doses plus fréquents (voir Tableaux 1 et 2 ci-dessus) peuvent être nécessaires chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 4.8).

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du tramétinib chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Des études réalisées chez de jeunes animaux ont mis en évidence des effets indésirables du tramétinib qui n'ont pas été observés chez les animaux adultes (voir rubrique 5.3).

### Mode d'administration

Tramétinib doit être avalé avec un grand verre d'eau. Les comprimés ne doivent être ni mâchés ni écrasés et doivent être pris sans nourriture, au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas.

Il est recommandé de prendre la dose de tramétinib approximativement à la même heure chaque jour. Lorsque tramétinib et dabrafénib sont pris en association, la dose quotidienne de tramétinib doit être prise tous les jours au même moment que la dose du matin ou du soir de dabrafénib.

Si le patient vomit après avoir pris son traitement par tramétinib, le patient ne doit pas reprendre sa dose mais attendre la prochaine prise prévue.

Pour les informations concernant la méthode d'administration de dabrafénib pris en association au tramétinib, veuillez-vous référer au RCP de dabrafénib.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

Lorsque tramétinib est administré en association au dabrafénib, le RCP de dabrafénib doit être consulté avant l'initiation du traitement. Veuillez-vous référer au RCP de dabrafénib pour plus d'informations sur les mises en gardes et précautions d'emploi du dabrafénib.

### Détection du BRAF V600

L'efficacité et la sécurité du tramétinib n'ont pas été établies chez les patients atteints d'un mélanome non porteur d'une mutation BRAF V600.

### Tramétinib en monothérapie comparé à un inhibiteur de BRAF

Le tramétinib en monothérapie n'a pas été comparé à un inhibiteur de BRAF dans une étude clinique chez des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. D'après des comparaisons indirectes entre études, les données de survie globale et de survie sans progression semblent indiquer une efficacité similaire entre le tramétinib et les inhibiteurs de BRAF ; toutefois, chez les patients traités par tramétinib, des taux de réponse globale inférieurs ont été rapportés par rapport aux patients traités par des inhibiteurs de BRAF.

### Tramétinib en association au dabrafénib chez les patients atteints de mélanome ayant progressé sous un inhibiteur de BRAF

Les données chez les patients traités par l'association du tramétinib au dabrafénib ayant progressé sous un premier traitement par inhibiteur de BRAF sont limitées. Ces données montrent que l'efficacité de l'association est moindre chez ces patients (voir rubrique 5.1). D'autres options doivent donc être envisagées avant d'initier le traitement par l'association chez les patients préalablement traités par un inhibiteur de BRAF. La séquence des traitements après progression sous un inhibiteur de BRAF n'a pas été établie.

### Nouvelles tumeurs malignes

De nouvelles tumeurs malignes, cutanées ou non cutanées, peuvent survenir lorsque trametinib est utilisé en association au dabrafenib.

#### Tumeurs cutanées

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

Des cas de CEC (incluant des cas de kératoacanthome) ont été rapportés chez les patients traités par trametinib en association au dabrafenib. Les cas de carcinome épidermoïde peuvent être pris en charge par une exérèse chirurgicale et ne nécessitent pas de modification du traitement. Veuillez-vous référer au RCP de dabrafenib (rubrique 4.4).

##### *Nouveau mélanome primitif*

De nouveaux mélanomes primitifs ont été rapportés chez les patients recevant trametinib en association au dabrafenib. Les cas de nouveaux mélanomes primitifs peuvent être pris en charge par une exérèse chirurgicale et ne nécessitent pas de modification du traitement. Veuillez-vous référer au RCP de dabrafenib (rubrique 4.4).

#### Tumeurs malignes non cutanées

Sur la base de son mécanisme d'action, dabrafenib pourrait majorer le risque de tumeurs malignes non cutanées en présence de mutations RAS. Lorsque trametinib est utilisé en association au dabrafenib veuillez-vous référer au RCP de dabrafenib (rubrique 4.4). Lorsqu'il est pris en association au dabrafenib, aucune adaptation posologique du trametinib n'est nécessaire pour des cancers ayant une mutation RAS.

#### Hémorragie

Des événements hémorragiques, incluant des événements hémorragiques majeurs et des hémorragies d'issue fatale, sont survenus chez les patients traités par trametinib en monothérapie et en association au dabrafenib (voir rubrique 4.8). Le risque potentiel de ces événements chez les patients présentant un taux de plaquettes bas (<75 000) n'a pas été établi étant donné que ces patients avaient été exclus des études cliniques. Le risque hémorragique peut être majoré par l'utilisation concomitante de médicaments antiplaquettaires ou anticoagulants. En cas d'hémorragie, les patients doivent être traités en fonction du tableau clinique.

#### Réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche / dysfonction ventriculaire gauche

Des cas de diminution de la FEVG ont été rapportés lors du traitement par trametinib, en monothérapie ou en association au dabrafenib (voir rubrique 4.8). Dans les essais cliniques, le délai médian de survenue d'une dysfonction ventriculaire gauche, d'une insuffisance cardiaque, ou d'une diminution de la FEVG était entre 2 et 5 mois.

Le trametinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction ventriculaire gauche. Les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche, de stade II, III ou IV selon la classification NYHA, ayant présenté un syndrome coronarien aigu dans les 6 derniers mois, une arythmie non contrôlée cliniquement significative et une hypertension artérielle non contrôlée ont été exclus des essais cliniques ; la sécurité d'emploi dans cette population n'est donc pas connue. Chez tous les patients, la FEVG doit être évaluée avant l'instauration du traitement, un mois après l'instauration du traitement, puis environ tous les 3 mois durant tout le traitement (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant les adaptations posologiques).

Chez les patients traités par trametinib en association au dabrafenib, des cas de dysfonctionnements aigus, sévères du ventricule gauche dus à une myocardite ont été rapportés occasionnellement. Une récupération complète a été observée à l'arrêt du traitement. Les médecins doivent être vigilants quant à la possibilité de survenue d'une myocardite chez les patients qui développent pour la première fois ou aggravent des signes ou symptômes cardiaques.



## Pyrexie

Des cas de fièvre ont été rapportés dans les essais cliniques avec tramétinib en monothérapie et en association au dabrafénib (voir rubrique 4.8). L'incidence et la sévérité de la pyrexie ont été majorées avec le traitement en association (voir le RCP de dabrafénib rubrique 4.4). Chez les patients recevant tramétinib en association au dabrafénib, la pyrexie peut être associée à des frissons sévères, une déshydratation, et une hypotension qui, dans certains cas, peut conduire à une insuffisance rénale aiguë.

Le traitement (le tramétinib en monothérapie, et le tramétinib en association avec le dabrafénib) doit être interrompu si la température corporelle du patient est  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (voir rubrique 5.1). En cas de récurrence, le traitement peut également être interrompu au premier symptôme de pyrexie. Un traitement par antipyrétiques tels que l'ibuprofène ou le paracétamol doit être instauré. L'utilisation de corticostéroïdes par voie orale doit être envisagée dans le cas où les antipyrétiques s'avèrent insuffisants. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance en vue de détecter tout signe ou symptôme évocateur d'infection. Le traitement peut être repris dès lors que la fièvre a disparu. Si la fièvre est associée à d'autres signes et symptômes sévères, le traitement doit être redémarré à une dose réduite une fois l'épisode fébrile résolu et si l'état clinique du patient le permet (voir rubrique 4.2).

## Hypertension artérielle

Des augmentations de la pression artérielle liées au tramétinib, en monothérapie et en association au dabrafénib, ont été rapportées chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension artérielle (voir rubrique 4.8). La pression artérielle doit être mesurée à l'instauration du traitement et surveillée pendant le traitement par tramétinib, et prise en charge par un traitement standard du contrôle de l'hypertension artérielle, si nécessaire.

## Atteinte pulmonaire interstitielle/pneumopathie

Dans un essai de phase III, 2,4 % (5/211) des patients traités par tramétinib en monothérapie, ont développé une atteinte pulmonaire interstitielle ou pneumopathie ; les 5 patients ont nécessité une hospitalisation. Le délai médian de survenue d'une atteinte pulmonaire interstitielle ou d'une pneumopathie a été de 160 jours (entre 60 et 172 jours). Dans les études MEK115306 et MEK116513 < 1 % (2/209) et 1 % (4/350), respectivement, des patients traités par l'association de tramétinib et dabrafénib ont développé une pneumopathie ou une atteinte pulmonaire (voir rubrique 4.8).

Le traitement par tramétinib doit être suspendu chez les patients avec suspicion d'atteinte pulmonaire interstitielle ou pneumopathie, incluant des patients présentant de nouveaux signes et symptômes pulmonaires ou une progression de signes et symptômes préexistants, incluant une toux, une dyspnée, une hypoxie, un épanchement pleural ou des infiltrats pulmonaires, dans l'attente des résultats des investigations cliniques. Le tramétinib doit être arrêté définitivement chez les patients ayant un diagnostic avéré d'atteinte pulmonaire interstitielle ou pneumopathie associée au traitement (voir rubrique 4.2). Si tramétinib est utilisé en association au dabrafénib, le traitement par dabrafénib peut être poursuivi à la même dose.

## Troubles visuels

Des troubles, associés à des perturbations visuelles, tels qu'un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine ou une occlusion de la veine rétinienne peuvent survenir lors du traitement par tramétinib en monothérapie et en association au dabrafénib. Des symptômes tels qu'une vision floue, une baisse de l'acuité visuelle et d'autres troubles visuels ont été rapportés dans les essais cliniques réalisés avec le tramétinib (voir rubrique 4.8). Au cours des essais cliniques, des cas d'uvéïte et d'iridocyclite ont aussi été signalés chez des patients traités par tramétinib en association au dabrafénib.

Le tramétinib n'est pas recommandé chez les patients ayant des antécédents d'occlusion de la veine rétinienne. La sécurité d'emploi du tramétinib n'a pas été établie chez des patients ayant des facteurs prédisposant à l'occlusion de la veine rétinienne, incluant un glaucome non contrôlé ou une hypertension oculaire, une hypertension artérielle non contrôlée, un diabète non contrôlé ou des antécédents de syndromes d'hyperviscosité ou hypercoagulabilité.

Un patient chez lequel survient un trouble de la vue, tel qu'une diminution de la vision centrale, une vision floue ou une perte de l'acuité visuelle durant le traitement par tramétinib, devra être soumis rapidement à une évaluation ophtalmologique. Si un décollement de la rétine est diagnostiqué, les recommandations d'adaptation de posologie du Tableau 3 doivent être suivies (voir rubrique 4.2) ; si une uvéite est diagnostiquée, veuillez vous référer au RCP de dabrafénib rubrique 4.4. Chez les patients pour lesquels une occlusion de la veine rétinienne est diagnostiquée, le traitement par tramétinib doit être arrêté définitivement. En cas de survenue d'une occlusion de la veine rétinienne ou d'un décollement de la rétine, aucune adaptation posologique de dabrafénib n'est nécessaire lorsqu'il est pris en association au tramétinib. En cas de survenue d'une uvéite, aucune adaptation posologique de tramétinib n'est nécessaire lorsqu'il est administré en association au dabrafénib.

#### Eruption cutanée

Des éruptions cutanées ont été observées chez environ 60 % des patients au cours des études avec tramétinib en monothérapie et chez environ 24 % des patients quand le tramétinib est utilisé en association au dabrafénib (voir rubrique 4.8). Dans la majorité des cas, les éruptions étaient de Grade 1 ou 2 et n'ont pas nécessité de réduction de posologie ou d'interruption du traitement.

#### Rhabdomyolyse

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients traités par tramétinib en monothérapie ou en association au dabrafénib (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, les patients ont pu poursuivre leur traitement par tramétinib. Les cas les plus sévères ont nécessité une hospitalisation, une interruption ou l'arrêt définitif du traitement par tramétinib ou de l'association tramétinib et dabrafénib. Les signes ou symptômes d'une rhabdomyolyse justifient une évaluation clinique appropriée et une prise en charge adaptée.

#### Insuffisance rénale

Au cours des essais cliniques, des insuffisances rénales ont été signalées chez les patients traités par l'association tramétinib et dabrafénib. Veuillez-vous référer au RCP de dabrafénib (rubrique 4.4).

#### Pancréatite

Au cours des essais cliniques, des cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients traités par tramétinib en association au dabrafénib. Veuillez-vous référer au RCP de dabrafénib (rubrique 4.4).

#### Evènements hépatiques

Des effets indésirables hépatiques ont été rapportés dans les essais cliniques réalisés avec le tramétinib en monothérapie et en association au dabrafénib (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique des patients traités par tramétinib, en monothérapie ou en association au dabrafénib, toutes les 4 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement. La surveillance hépatique peut être poursuivie par la suite, selon la situation clinique.

### Insuffisance hépatique

Le métabolisme hépatique et la sécrétion biliaire constituant les principales voies d'élimination du tramétinib, le tramétinib doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

### Thrombose veineuse profonde (TVP)/ Embolie pulmonaire (EP)

Une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse profonde peut survenir lorsque tramétinib est administré en monothérapie ou en association au dabrafénib. Si les patients développent des symptômes d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde tels qu'un essoufflement, une douleur thoracique, ou un gonflement des bras ou des jambes, ils doivent consulter immédiatement un médecin. Les traitements par tramétinib et dabrafénib doivent être arrêtés définitivement en cas d'embolie pulmonaire mettant en jeu le pronostic vital.

### Effets indésirables cutanés graves

Des cas d'effets indésirables cutanés graves incluant le syndrome de Stevens-Johnson, et la réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS pour Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), pouvant menacer le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés lors de traitement par l'association dabrafénib/tramétinib. Avant d'initier le traitement, les patients doivent être informés des signes et symptômes des réactions cutanées et être étroitement surveillés. Si des signes et symptômes évocateurs d'une réaction cutanée grave apparaissent, le dabrafénib et le tramétinib doivent être arrêtés.

### Affections gastro-intestinales

Des colites et perforations gastro-intestinales, parfois d'issue fatale, ont été rapportées chez des patients prenant du tramétinib en monothérapie et en association au dabrafénib (voir rubrique 4.8). Le traitement par tramétinib en monothérapie ou en association au dabrafénib doit être administré avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque de perforation gastro-intestinale, notamment des antécédents de diverticulite, des métastases du tube digestif et en cas de prise concomitante de médicaments présentant un risque connu de perforation gastro-intestinale.

### Sarcoïdose

Des cas de sarcoïdoses ont été signalés chez des patients traités par tramétinib en association avec le dabrafénib, impliquant principalement la peau, les poumons, les yeux et les ganglions lymphatiques. Dans la majorité des cas, le traitement par tramétinib et dabrafénib a été maintenu. En cas de diagnostic de sarcoïdose, il convient d'envisager un traitement approprié. Il est important de ne pas interpréter à tort la sarcoïdose comme une évolution de la maladie.

### Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

### Effets d'autres médicaments sur le tramétinib

Le tramétinib étant principalement métabolisé par une désacétylation induite par des enzymes hydrolytiques (par exemple les carboxylestérases), ses caractéristiques pharmacocinétiques sont peu susceptibles d'être modifiées par d'autres agents via des interactions métaboliques (voir rubrique 5.2). Des interactions entre médicaments médiées par ces enzymes hydrolytiques ne peuvent être exclues et pourraient avoir un impact sur l'exposition au tramétinib.

Tramétinib est un substrat du transporteur d'efflux P-gp *in vitro*. Comme il ne peut être exclu qu'une forte inhibition de la P-gp hépatique puisse résulter en une augmentation de l'exposition au tramétinib, une attention particulière est recommandée lorsque tramétinib est administré en association à d'autres médicaments qui sont de puissants inhibiteurs de la P-gp (par exemple vérapamil, cyclosporine, ritonavir, quinidine, itraconazole).

### Effets du tramétinib sur d'autres médicaments

Sur la base des données *in vitro* et *in vivo*, le tramétinib est peu susceptible de modifier significativement les caractéristiques pharmacocinétiques d'autres médicaments via les enzymes ou les transporteurs du CYP (voir rubrique 5.2). Le tramétinib peut entraîner une inhibition transitoire des substrats du BCRP (par exemple : pitavastatine) au niveau intestinal, qui peut toutefois être minimisée par une répartition appropriée des prises (respect d'un intervalle de 2 heures) de ces médicaments et du tramétinib.

Sur la base de données cliniques, aucune perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux n'est attendue lorsqu'ils sont administrés concomitamment au tramétinib en monothérapie (voir rubrique 5.2).

### Association au dabrafénib

Lorsque tramétinib est utilisé en association au dabrafénib, veuillez consulter les rubriques 4.4 et 4.5 du RCP de dabrafénib concernant les interactions.

### Effet de l'alimentation sur le tramétinib

Les patients doivent prendre le tramétinib, en monothérapie ou en association au dabrafénib, au moins une heure avant ou deux heures après un repas en raison de l'effet de la nourriture sur l'absorption du tramétinib (voir rubriques 4.2 et 5.2).

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Femmes en âge de procréer - Contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent être informées de l'importance d'utiliser une méthode de contraception efficace tout au long de leur traitement par tramétinib, et durant les 16 semaines suivant l'arrêt du traitement.

L'utilisation en association avec dabrafénib pouvant diminuer l'efficacité de la contraception hormonale, une méthode alternative de contraception, telle qu'une méthode de type barrière, doit être utilisée lorsque tramétinib est utilisé en association au dabrafénib. Veuillez-vous référer au RCP de dabrafénib pour plus d'informations.

## Grossesse

Le tramétinib n'a pas fait l'objet d'études adéquates et contrôlées chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le tramétinib ne doit pas être administré aux femmes enceintes. Si le tramétinib est utilisé pendant la grossesse ou si une grossesse survient pendant le traitement par tramétinib, la patiente devra être informée du risque potentiel pour le fœtus.

## Allaitement

Le passage du tramétinib dans le lait maternel n'est pas connu. Dans la mesure où de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Le tramétinib ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent. La décision d'interrompre soit l'allaitement, soit le traitement par tramétinib devra prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

## Fertilité

Aucune donnée n'est disponible chez l'être humain avec le tramétinib en monothérapie ou en association au dabrafénib. Chez les animaux, aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée mais des effets indésirables ont été observés au niveau des organes reproducteurs féminins (voir rubrique 5.3). Le tramétinib peut avoir un effet délétère sur la fertilité chez l'homme comme chez la femme.

### *Pour les hommes traités par tramétinib en association au dabrafénib*

Des effets sur la spermatogénèse ont été observés chez les animaux traités par dabrafénib. Les patients de sexe masculin traités par tramétinib en association au dabrafénib doivent être informés du risque potentiel d'altération de la spermatogénèse, qui peut être irréversible. Pour plus d'informations, veuillez-vous référer au RCP de dabrafénib.

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

Le tramétinib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'état clinique du patient et le profil des effets indésirables du tramétinib doivent être pris en compte lors de l'évaluation de la capacité du patient à effectuer des tâches qui font appel au discernement, à des aptitudes motrices et cognitives. Les patients devront être informés du risque potentiel de fatigue, de sensations vertigineuses ou de problèmes oculaires qui peuvent affecter ces activités.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité du tramétinib en monothérapie a été étudié chez 329 patients présentant un mélanome non résecable ou métastatique avec une mutation BRAF V600 et ayant reçu du tramétinib 2 mg, une fois par jour dans les études MEK114267, MEK113583, et MEK111054. Parmi ces patients, 211 ont été traités par tramétinib pour un mélanome avec mutation BRAF V600 dans l'étude de Phase III MEK114267 (METRIC), randomisée, ouverte en monothérapie (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables les plus fréquents (incidence  $\geq 20\%$ ) pour le tramétinib ont été : éruption cutanée, diarrhée, fatigue, œdème périphérique, nausées et dermatite acnéiforme.

Le profil de sécurité du tramétinib en association au dabrafénib a été évalué chez 1 076 patients dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité, ayant une mutation BRAF V600 et présentant un mélanome non résecable ou métastatique, un mélanome de stade III avec une mutation BRAF V600 après résection complète (traitement adjuvant) ou un CBNPC avancé, ayant reçu du tramétinib 2 mg, une fois par jour et du dabrafénib 150 mg, deux fois par jour. Parmi ces patients, 559 ont été traités par l'association pour un mélanome avec une mutation BRAF V600 dans deux études randomisées de phase III, MEK115306 (COMBI-d) et MEK116513 (COMBI-v), 435 ont été traités par l'association en situation adjuvante pour un mélanome de stade III avec une mutation BRAF V600 après résection complète dans l'étude randomisée de Phase III BR115532 (COMBI-AD) et 82 ont été traités par l'association pour un CBNPC avec une mutation BRAF V600 dans une étude de phase II BR113928 non randomisée, à cohortes multiples (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence  $\geq 20\%$ ) pour le tramétinib en association au dabrafénib ont été : pyrexie, fatigue, nausées, frissons, céphalée, diarrhée, vomissement, arthralgie et éruption cutanée.

#### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont listés ci-dessous par classe de système d'organes MedDRA. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences :

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100$ à $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les catégories ont été assignées en se basant sur les fréquences absolues observées dans les essais cliniques. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 4 Effets indésirables rapportés dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité traitée par le tramétinib en monothérapie (n=329)**

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence (tout grade)	Effets indésirables
<b>Infections et infestations</b>	Fréquent	Folliculite
		Périorionyx
		Cellulite
		Eruption pustuleuse
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Fréquent	Anémie
<b>Affections du système immunitaire</b>	Fréquent	Hypersensibilité <sup>a</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Fréquent	Déshydratation
<b>Affections oculaires</b>	Fréquent	Vision floue
		Œdème périorbitaire
		Perte de l'acuité visuelle
	Peu fréquent	Choriorétinopathie
		Œdème papillaire
		Décollement de la rétine
		Occlusion veineuse rétinienne

<b>Affections cardiaques</b>	Fréquent	Dysfonction ventriculaire gauche
		Diminution de la FEVG
		Bradycardie
<b>Affections vasculaires</b>	Très fréquent	Hypertension
	Fréquent	Hémorragie <sup>b</sup>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Très fréquent	Toux
		Dyspnée
	Fréquent	Pneumopathie interstitielle
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	Diarrhée
		Nausées
		Vomissements
		Constipation
		Douleur abdominale
		Sécheresse buccale
	Fréquent	Stomatite
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Très fréquent	Eruption cutanée
		Dermatite acnéiforme
Sécheresse cutanée		
Prurit		
Alopécie		
Fréquent	Erythème	
	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	
	Lésions cutanées	
	Gerçures cutanées	
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Peu fréquent	Rhabdomyolyse
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Très fréquent	Fatigue
		Cedème périphérique
		Pyrexie
	Fréquent	Cedème facial
		Inflammation des muqueuses
<b>Investigations</b>	Très fréquent	Augmentation des ASAT
		Augmentation des ALAT
	Fréquent	Augmentation de la phosphatase alcaline sérique
		Augmentation de la créatine phosphokinase sérique (CPK)
<sup>a</sup> Peut être accompagnée de symptômes tels que fièvre, éruption cutanée, augmentation des transaminases du foie et troubles visuels <sup>b</sup> Evènements incluant notamment : épistaxis, hématochézie, saignement des gencives, hématurie et hémorragie rectale, hémorroïdale, gastrique, vaginale, conjonctivale, intracrânienne et post-partum.		

**Tableau 5 Effets indésirables rapportés dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité traitée par le tramétinib en association au dabrafénib dans les études MEK115306, MEK116513<sup>a</sup>, BRF113928 et BRF115532 (n=1 076)**

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence (tout grade)	Effets indésirables
<b>Infections et infestations</b>	Très fréquent	Rhinopharyngite
	Fréquent	Infection urinaire
		Cellulite
		Folliculite
		Paronychie
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant les kystes et polypes)</b>	Fréquent	Eruption pustuleuse
		Carcinome épidermoïde cutané <sup>b</sup>
		Papillome <sup>c</sup>
	Peu fréquent	Kératose séborrhéique
		Nouveau mélanome primitif <sup>d</sup>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Fréquent	Acrochordon (excroissance bénigne cutanée)
		Neutropénie
		Anémie
		Thrombocytopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>	Peu fréquent	Leucopénie
		Hypersensibilité <sup>e</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Très fréquent	Sarcoïdose
		Diminution de l'appétit
	Fréquent	Déshydratation
		Hyponatrémie
		Hypophosphatémie
<b>Affections du système nerveux</b>	Très fréquent	Hyperglycémie
		Céphalée
<b>Affections oculaires</b>	Fréquent	Sensations vertigineuses
		Vision floue
		Trouble de l'acuité visuelle
	Peu fréquent	Uvéite
		Choriorétinopathie
<b>Affections cardiaques</b>	Fréquent	Décollement de la rétine
	Peu fréquent	Œdème périorbitaire
	Fréquence indéterminée	Fraction d'éjection diminuée
<b>Affections vasculaires</b>	Très fréquent	Bradycardie
		Hypertension
	Fréquent	Hémorragie <sup>f</sup>
		Hypotension
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Très fréquent	Lymphœdème
		Toux
	Fréquent	Dyspnée
Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle	



<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	Douleur abdominale <sup>g</sup>
		Constipation
		Diarrhée
		Nausée
		Vomissement
	Fréquent	Sécheresse buccale
		Stomatite
	Peu fréquent	Pancréatite
Colite		
Rare	Perforation gastro-intestinale	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Très fréquent	Sécheresse cutanée
		Prurit
		Eruption cutanée
		Erythème <sup>h</sup>
	Fréquent	Dermatite acnéiforme
		Kératose actinique
		Sueur nocturne
		Hyperkératose
		Alopécie
		Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire
		Lésion cutanée
		Hyperhidrose
		Panniculite
		Gerçures
	Photosensibilité	
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson
Hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)		
Dermatite exfoliative généralisée		
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Très fréquent	Arthralgie
		Myalgie
		Douleur des extrémités
		Spasmes musculaires <sup>i</sup>
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Peu fréquent	Insuffisance rénale
		Néphrite
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Très fréquent	Fatigue
		Frissons
		Asthénie
		Œdème périphérique
		Pyrexie
		Syndrome pseudo-grippal
	Fréquent	Inflammation des muqueuses
		Œdème du visage

<b>Investigations</b>	Très fréquent	Augmentation des ALAT
		Augmentation des ASAT
	Fréquent	Augmentation des phosphatases alcalines sanguines
		Augmentation des gamma-GT
		Augmentation de la créatine phosphokinase sérique (CPK)
<p><sup>a</sup> Le profil de tolérance issu de l'étude MEK116513 a généralement été similaire à celui issu de l'étude MEK115306 avec les exceptions suivantes :</p> <p>1) Les effets indésirables suivants avaient une fréquence de survenue plus élevée que dans l'étude MEK115306 : spasmes musculaires (très fréquent) ; insuffisance rénale et lymphœdème (fréquent), insuffisance rénale aiguë (peu fréquent) ; 2) Les effets indésirables suivants sont survenus lors de l'étude MEK116513 mais pas lors de l'étude MEK115306 : insuffisance cardiaque, dysfonction ventriculaire gauche, pneumopathie interstitielle (peu fréquent). 3) L'effet indésirable suivant est survenu lors des études MEK116513 et BRF115532 mais pas lors des études MEK115306 et BRF113928 : rhabdomyolyse (peu fréquent)</p> <p><sup>b</sup> Carcinome épidermoïde cutané : CEC, CEC de la peau, CEC <i>in situ</i> (Maladie de Bowen) et kératoacanthome</p> <p><sup>c</sup> Papillome, papillome de la peau</p> <p><sup>d</sup> Mélanome, mélanome métastatique, et mélanome superficiel extensif de Stade III</p> <p><sup>e</sup> Inclut l'hypersensibilité médicamenteuse</p> <p><sup>f</sup> Hémorragies à différents sites incluant une hémorragie intracrânienne et hémorragie d'issue fatale</p> <p><sup>g</sup> Douleur de la partie supérieure et basse de l'abdomen</p> <p><sup>h</sup> Erythème, érythème généralisé</p> <p><sup>i</sup> Spasmes musculaires, rigidité musculo-squelettique</p>		

### Description de certains effets indésirables

#### Nouvelles tumeurs malignes

De nouvelles tumeurs malignes, cutanées et non cutanées, peuvent survenir lorsque trametinib est utilisé en association au dabrafenib. Veuillez vous référer au RCP de dabrafenib.

#### Hémorragie

Des événements hémorragiques incluant des événements hémorragiques majeurs et des hémorragies d'issue fatale sont survenus chez les patients traités par trametinib en monothérapie et en association au dabrafenib. La majorité des saignements était d'intensité légère. Des hémorragies intracrâniennes d'issue fatale sont survenues dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité traitée par le trametinib en association au dabrafenib chez  $\leq 1\%$  (8/1 076) des patients. Le délai médian de la première apparition d'événements hémorragiques avec l'association du trametinib au dabrafenib était de 94 jours au cours des études de phase III dans le mélanome et de 75 jours au cours de l'étude dans le CBNPC chez les patients ayant précédemment reçus des traitements anti-cancéreux.

Le risque hémorragique peut être majoré par l'utilisation concomitante de médicaments antiplaquettaires ou anticoagulants. En cas d'hémorragie, les patients doivent être traités en fonction du tableau clinique (voir rubrique 4.4).

#### Diminution de la FEVG / Dysfonction ventriculaire gauche

Des diminutions de la FEVG ont été rapportées chez des patients traités par trametinib en monothérapie ou en association au dabrafenib. Dans les essais cliniques, le délai médian d'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche, d'une insuffisance cardiaque ou d'une diminution de la FEVG a été d'environ 2 à 5 mois. Lors de l'association du trametinib au dabrafenib dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité, une diminution de la FEVG, le plus souvent asymptomatique et réversible, a été rapportée chez 6 % (65/1 076) des patients. Les patients présentant une FEVG inférieure à la valeur de la limite inférieure de la normale de l'établissement n'ont pas été inclus dans les essais cliniques avec trametinib. Le trametinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des pathologies susceptibles d'affecter la fonction ventriculaire gauche (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Pyrexie

La survenue d'une pyrexie a été rapportée au cours des essais cliniques avec tramétinib en monothérapie et en association au dabrafénib. Cependant, l'incidence et la sévérité de la pyrexie étaient majorées avec l'association. Veuillez vous référer aux rubriques 4.4 et 4.8 du RCP de dabrafénib.

### Evènements hépatiques

Des effets indésirables hépatiques ont été rapportés au cours des essais cliniques avec tramétinib en monothérapie et en association au dabrafénib. Parmi les effets indésirables hépatiques, l'augmentation des ALAT et l'augmentation des ASAT ont été les événements hépatiques les plus fréquents et la majorité était de Grade 1 ou 2. Pour le tramétinib en monothérapie, plus de 90 % de ces événements hépatiques sont survenus dans les 6 premiers mois de traitements. Les événements hépatiques ont été détectés dans les essais cliniques par une surveillance biologique toutes les 4 semaines. Il est recommandé pour les patients recevant tramétinib en monothérapie ou en association au dabrafénib, de réaliser une surveillance de la fonction hépatique toutes les 4 semaines pendant les 6 premiers mois. La surveillance hépatique peut être poursuivie au-delà en cas d'indication clinique (voir rubrique 4.4).

### Hypertension artérielle

Des augmentations de la pression artérielle associées au tramétinib en monothérapie et en association au dabrafénib, ont été rapportées chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension artérielle. La pression artérielle doit être mesurée à l'instauration du traitement et surveillée pendant le traitement par tramétinib, et prise en charge par un traitement standard du contrôle de l'hypertension artérielle, si nécessaire (voir rubrique 4.4).

### Atteinte pulmonaire interstitielle/Pneumopathie

Les patients traités par tramétinib seul ou en association au dabrafénib sont susceptibles de développer une atteinte pulmonaire interstitielle ou pneumopathie. Le traitement par tramétinib doit être suspendu chez les patients pour lesquels une pneumopathie ou une atteinte pulmonaire interstitielle est suspectée, incluant les patients présentant de nouveaux signes ou symptômes pulmonaires ou une progression de signes ou symptômes préexistants tels qu'une toux, une dyspnée, une hypoxie, un épanchement pleural ou des infiltrats pulmonaires, dans l'attente des résultats des investigations cliniques. Le traitement par tramétinib doit être définitivement arrêté chez les patients avec un diagnostic avéré de pneumopathie ou d'atteinte pulmonaire interstitielle associée au traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Troubles visuels

Des troubles, associés à des perturbations visuelles, tels qu'un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine ou une occlusion veineuse rétinienne ont été observés lors du traitement par tramétinib. Des symptômes tels qu'une vision floue, une baisse de l'acuité visuelle et d'autres troubles visuels ont été rapportés dans les essais cliniques réalisés avec le tramétinib (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Eruption cutanée

Une éruption cutanée a été observée chez environ 60 % des patients traités par la monothérapie et chez environ 24 % des patients dans les études avec l'association du tramétinib au dabrafénib dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité. Dans la majorité des cas, les éruptions étaient de Grade 1 ou 2 et n'ont pas nécessité de réduction de posologie ou d'interruption du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Rhabdomyolyse

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients traités par trametinib seul ou en association au dabrafenib. Les signes ou symptômes d'une rhabdomyolyse justifient une évaluation clinique appropriée et une prise en charge adaptée (voir rubrique 4.4).

### Pancréatite

Des cas de pancréatites ont été rapportés avec dabrafenib en association au trametinib. Veuillez-vous référer au RCP de dabrafenib.

### Insuffisance rénale

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés avec dabrafenib en association au trametinib. Veuillez-vous référer au RCP de dabrafenib.

### Populations particulières

#### Sujets âgés

Dans les essais cliniques de Phase III réalisés avec le trametinib chez des patients présentant un mélanome non résecable ou métastatique (n=211), 49 patients (23 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 9 patients (4 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. La proportion de patients développant des effets indésirables s'est révélée similaire entre les sujets âgés de moins de 65 ans et ceux de 65 ans ou plus, y compris en ce qui concerne les effets indésirables graves. Les patients âgés de 65 ans ou plus étaient plus susceptibles de présenter des événements indésirables conduisant à la réduction de la dose, l'interruption du traitement ou à l'arrêt définitif du médicament par rapport aux patients de moins de 65 ans.

Dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité recevant le trametinib en association au dabrafenib (n = 1 076), 265 patients (25 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, 62 patients (6 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. La proportion de patients ayant présenté des EI était similaire chez ceux âgés de moins de 65 ans comparée à ceux âgés de 65 ans ou plus dans toutes les études. Les patients âgés de 65 ans ou plus étaient plus susceptibles de présenter des effets indésirables graves et des effets indésirables non graves conduisant à un arrêt définitif du traitement, une diminution et une interruption de la dose que ceux âgés de moins de 65 ans.

#### Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2). Le trametinib doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2). Le trametinib doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Trametinib en association au dabrafenib chez des patients avec métastases cérébrales

La sécurité et l'efficacité du trametinib en association au dabrafenib ont été évaluées dans une étude de phase II ouverte avec plusieurs cohortes, chez des patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation BRAF V600 et présentant des métastases cérébrales. Le profil de sécurité observé chez ces patients semble être comparable au profil de sécurité de la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Dans les essais cliniques réalisés avec le trametinib en monothérapie, un cas de surdosage accidentel a été rapporté : une dose unique de trametinib de 4 mg. Aucun effet indésirable n'a été rapporté suite à ce surdosage. Au cours des essais cliniques sur l'association de trametinib au dabrafenib, un surdosage (4 mg) a été rapporté chez 11 patients ; aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage par trametinib. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et faire l'objet d'une surveillance appropriée le cas échéant.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase, Inhibiteurs de MEK, Code ATC : L01EE01

#### Mécanisme d'action

Le trametinib est un inhibiteur allostérique, réversible et hautement sélectif de l'activation du signal régulé par MEK 1 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1) et MEK2 et de l'activité des kinases. Les protéines MEK sont des composants de la voie régulée par la kinase ERK (extracellular signal related kinase). Dans le mélanome et d'autres cancers, cette voie est souvent activée par des formes mutées de BRAF qui activent MEK. Le trametinib inhibe l'activation de MEK par BRAF et inhibe l'activité de la kinase MEK. Le trametinib inhibe la prolifération de lignées cellulaires de mélanome exprimant la mutation BRAF V600 et a démontré des effets anti-tumoraux dans les modèles animaux porteurs d'un mélanome avec une mutation BRAF V600.

#### Association au dabrafenib

Dabrafenib est un inhibiteur des RAF kinases. Les mutations oncogéniques BRAF conduisent à une activation constitutive de la voie de signalisation RAS/RAF/MEK/ERK. Ainsi, trametinib et dabrafenib inhibent deux kinases de cette voie, MEK et RAF, conduisant ainsi à l'inhibition concomitante par l'association de la voie de signalisation. L'association de trametinib au dabrafenib a montré une activité anti-tumorale *in vitro* sur les lignées cellulaires de mélanome BRAF V600 mutées et retarde l'apparition de résistance *in vivo* des xénogreffes de mélanome BRAF V600 mutées.

#### Détermination du statut mutationnel BRAF

Avant le début du traitement par trametinib ou par l'association au dabrafenib, la présence d'une mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé.

Dans les essais cliniques, un test de recherche de la mutation BRAF V600 effectué de façon centralisée était réalisé sur l'échantillon tumoral le plus récent. Le test réalisé sur la tumeur primitive ou sur une métastase était un test de réaction en chaîne par polymérase en temps réel (PCR) validé, développé par Response Genetics Inc. Ce test a été spécialement conçu pour différencier les mutations V600E et V600K. Seuls les sujets ayant des tumeurs avec mutations BRAF V600E ou V600K étaient éligibles pour participer à l'étude.

Par la suite, tous les prélèvements des patients ont été re-testés à l'aide du test validé et marqué CE bioMérieux (bMX) THxID BRAF. Le test THxID BRAF est une PCR spécifique de l'allèle réalisée sur de l'ADN extrait d'un tissu tumoral fixé au formaldéhyde et inclus dans la paraffine (FFPE). Le test a été conçu pour détecter les mutations V600E et V600K du gène BRAF avec une sensibilité élevée (jusqu'à 5 % de séquences V600E et V600K sur un substrat de séquences de type sauvage à partir d'ADN issu de tissu FFPE). Les essais précliniques et cliniques utilisant des analyses rétrospectives de séquençages bidirectionnels de Sanger ont montré que le test détectait également les mutations moins fréquentes BRAF V600D et V600E/K601E, avec une sensibilité plus faible. Parmi les échantillons disponibles à partir des essais précliniques et cliniques (n=876) pour lesquels une mutation a été détectée par le test THxID BRAF et qui ont été analysés secondairement par séquençage par la méthode de référence, la spécificité du test était de 94 %.

### Effets pharmacodynamiques

Le trametinib a inhibé la phosphorylation de ERK dans les lignées cellulaires de mélanome exprimant la mutation BRAF et dans les modèles de xénogreffe de mélanome.

Chez les patients atteints d'un mélanome porteur des mutations BRAF et NRAS, l'administration de trametinib a montré des modifications dose-dépendantes des biomarqueurs tumoraux dont une inhibition de ERK phosphorylée, une inhibition de Ki67 (un marqueur de prolifération cellulaire) et une augmentation de p27 (un marqueur de l'apoptose). Les concentrations moyennes de trametinib observées à la suite d'une administration de doses répétées de 2 mg une fois par jour ont dépassé la concentration-cible préclinique lors des dosages effectués sur une période de 24h, permettant une inhibition durable de la voie MEK.

### Efficacité et sécurité cliniques

#### Mélanome non résecable ou métastatique

Dans les essais cliniques, seuls les patients atteints d'un mélanome cutané ont été inclus. L'efficacité chez des patients atteints d'un mélanome uvéal ou muqueux n'a pas été étudiée.

- *Trametinib en association au dabrafenib*

#### *Traitement des patients naïfs*

L'efficacité et la sécurité de la dose recommandée de trametinib (2 mg 1 fois par jour) en association au dabrafenib (150 mg 2 fois par jour) pour le traitement des patients adultes présentant un mélanome BRAF V600 muté non résecable ou métastatique ont été étudiées au cours de deux études de phase III et une étude de support de phase I/II.

#### MEK115306 (COMBI-d) :

MEK115306 était une étude de phase III, randomisée, en double aveugle comparant l'association dabrafenib et trametinib avec le dabrafenib et placebo en première ligne de traitement chez les patients atteints d'un mélanome cutané non résecable (stade IIIC) ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600E/K. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression (PFS), la survie globale (OS) étant un critère secondaire. Les patients ont été stratifiés en fonction de leur taux de lactate déshydrogénase (LDH) (> à la limite normale supérieure (ULN) versus ≤ ULN) et en fonction du type de mutation de BRAF (V600E versus V600K).

Un total de 423 patients a été randomisé 1:1 dans le bras associant dabrafenib au trametinib (N = 211) ou dans le bras dabrafenib (N = 212). La majorité des sujets étaient des hommes (53 %) de type caucasien (> 99 %), avec un âge médian de 56 ans (dont 28 % ≥ 65 ans). La majorité des sujets avaient une maladie M1c de stade IV (67 %). La plupart des sujets avaient à l'inclusion, un taux de LDH ≤ ULN (65 %), un indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 (72 %), et une maladie viscérale (73 %). La majorité des sujets avaient une mutation BRAF V600E (85 %). Les sujets présentant des métastases cérébrales n'ont pas été inclus dans l'essai.

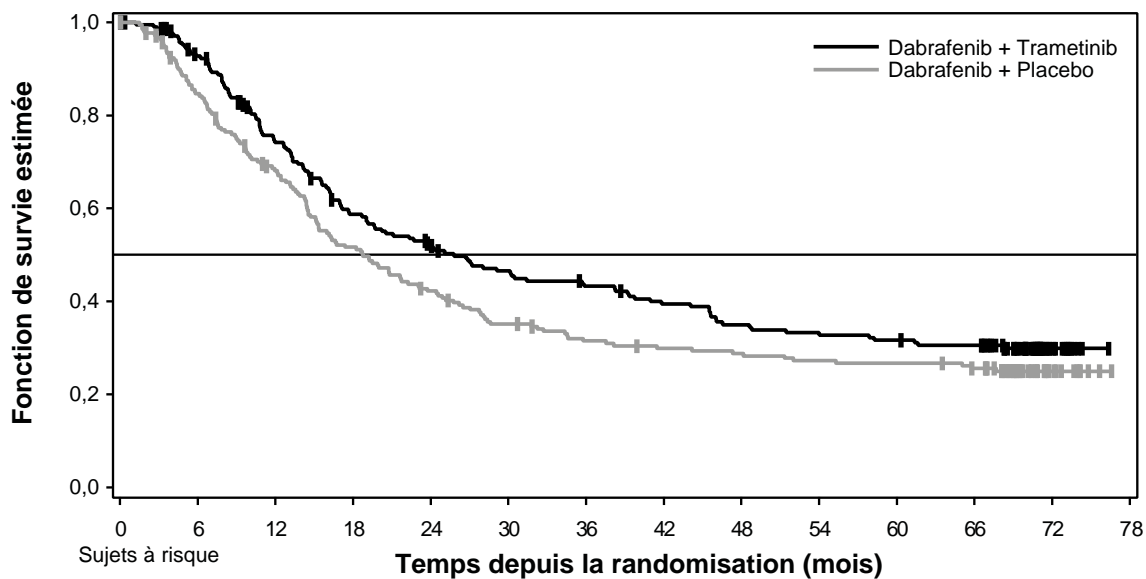
La SG (survie globale) médiane et les taux de survie estimés à 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 5 ans sont présentés dans le tableau 6. D'après une analyse de la SG à 5 ans, la SG médiane du bras avec l'association était environ 7 mois plus longue que celle du bras avec le dabrafenib en monothérapie (25,8 mois versus 18,7 mois) avec des taux de survie à 5 ans de 32 % pour l'association versus 27 % pour le dabrafenib en monothérapie (Tableau 6, Figure 1). La courbe de Kaplan-Meier de SG semble se stabiliser de 3 à 5 ans (voir Figure 1). Le taux de survie globale à 5 ans était de 40 % (IC à 95 %: 31,2 ; 48,4) pour le bras avec l'association versus 33 % (IC à 95 %: 25,0 ; 41,0) pour le bras avec le dabrafenib en monothérapie chez les patients qui présentaient un taux de lactate déshydrogénase normal à l'inclusion, et 16 % (IC à 95 %: 8,4 ; 26,0) pour le bras avec l'association versus 14 % (IC à 95 %: 6,8, 23,1) pour le bras avec le dabrafenib en monothérapie chez les patients présentant un taux élevé de lactate déshydrogénase à l'inclusion.

**Tableau 6 Résultats de la Survie Globale pour l'étude MEK115306 (COMBI-d)**

	Analyse de la SG (date de cut-off : 12-jan-2015)		Analyse de la SG à 5 ans (date de cut-off : 10-dec-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib+ Placebo (n=212)
<b>Nombre de patients</b>				
Décédés (événement), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
<b>Estimation de la SG (mois)</b>				
Médiane (IC à 95%)	25,1 (19,2 ; na)	18,7 (15,2 ; 23,7)	25,8 (19,2 ; 38,2)	18,7 (15,2 ; 23,1)
Hazard ratio (IC à 95%)	0,71 (0,55 ; 0,92)		0,80 (0,63 ; 1,01)	
Valeur de p	0,011		NA	
<b>Estimation de la Survie Globale, % (IC à 95%)</b>	<b>Dabrafenib + Trametinib (n=211)</b>		<b>Dabrafenib + Placebo (n=212)</b>	
A 1 an	74 (66,8 ; 79,0)		68 (60,8 ; 73,5)	
A 2 ans	52 (44,7 ; 58,6)		42 (35,4 ; 48,9)	
A 3 ans	43 (36,2 ; 50,1)		31 (25,1 ; 37,9)	
A 4 ans	35 (28,2 ; 41,8)		29 (22,7 ; 35,2)	
A 5 ans	32 (25,1 ; 38,3)		27 (20,7 ; 33,0)	

na =non atteint, NA = Non applicable

**Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier de survie globale pour l'étude MEK115306 (population en intention de traiter)**



Dabrafenib + Trametinib	211	188	145	113	98	86	79	71	63	60	57	54	12	0
Dabrafenib + Placebo	212	175	137	104	84	69	60	56	54	51	50	46	10	0

Des améliorations pour le critère d'évaluation principal de la survie sans progression (SSP) ont été maintenues sur une période de 5 ans pour le bras avec l'association comparé au dabrafenib en monothérapie. Des améliorations ont également été observées pour le taux de réponse globale (TRG) et une durée de réponse (DdR) plus longue a également été observée pour le bras de l'association comparé au bras du dabrafenib en monothérapie (Tableau 7).



**Tableau 7 Résultats d'efficacité de l'étude MEK115306 (COMBI-d)**

Critère d'évaluation	Analyse principale (date de cut-off : 26-aou-2013)		Analyse mise à jour (date de cut-off : 12-jan-2015)		Analyse à 5 ans (date de cut-off : 10-déc-2018)	
	dabrafenib + trametinib (n=211)	dabrafenib + placebo (n=212)	dabrafenib + trametinib (n=211)	dabrafenib + placebo (n=212)	dabrafenib + trametinib (n=211)	dabrafenib + placebo (n=212)
<b>SSP<sup>a</sup></b>						
Progression de la maladie ou décès, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	9,3 (7,7 ; 11,1)	8,8 (5,9 ; 10,9)	11,0 (8,0 ; 13,9)	8,8 (5,9 ; 9,3)	10,2 (8,1 ; 12,8)	8,8 (5,9 ; 9,3)
Hazard Ratio (IC à 95 %)	0,75 (0,57 ; 0,99)		0,67 (0,53 ; 0,84)		0,73 (0,59 ; 0,91)	
Valeur de p	0,035		<0,001 <sup>f</sup>		NA	
TRG <sup>b</sup> % (IC à 95 %)	67 (59,9 ; 73,0)	51 (44,5 ; 58,4)	69 (61,8 ; 74,8)	53 (46,3 ; 60,2)	69 (62,5 ; 75,4)	54 (46,8 ; 60,6)
Différence de TRG (IC à 95 %)	15 <sup>c</sup> (5,9 ; 24,5)		15 <sup>c</sup> (6,0 ; 24,5)		NA	
Valeur de p	0,0015		0,0014 <sup>f</sup>		NA	
<b>DdR<sup>c</sup></b> (mois)						
Médiane (IC à 95 %)	9,2 <sup>d</sup> (7,4 ; na)	10,2 <sup>d</sup> (7,5 ; na)	12,9 (9,4 ; 19,5)	10,6 (9,1 ; 13,8)	12,9 (9,3 ; 18,4)	10,2 (8,3 ; 13,8)
a – Survie sans progression (évaluée par les investigateurs) b – Taux de Réponse Globale = Réponse Complète + Réponse Partielle c – Durée de la Réponse d – A la date du rapport, la majorité des réponses (≥ 59 %) évaluées par les investigateurs se poursuivaient e – Différence entre les taux de réponse globale calculée sur la base du résultat des TRG non arrondis f – La mise à jour de l'analyse n'était pas planifiée et la valeur de p n'a pas été ajustée pour les tests multiples na = non atteint NA = Non applicable						

**MEK116513 (COMBI-v) :**

L'étude MEK116513 est une étude avec 2 bras, randomisée, en ouvert, de phase III comparant l'association dabrafenib et trametinib au vemurafenib en monothérapie dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie globale (OS), la survie sans progression (PFS) étant un critère secondaire. Les patients ont été stratifiés en fonction de leur taux de lactate déshydrogénase (LDH) (> à la limite normale supérieure (ULN) versus ≤ ULN) et du type de mutation de BRAF (V600E versus V600K).

Un total de 704 patients a été randomisé 1:1 dans le groupe de l'association ou du vemurafenib. La majorité des sujets étaient des hommes (55 %) de type caucasien (> 96 %), avec un âge médian de 55 ans (dont 24 % ≥ 65 ans). La majorité des sujets avaient une maladie M1c de stade IV (61 % globalement). La plupart des sujets avaient, à l'inclusion, un taux de LDH ≤ ULN (67 %), un indice de performance ECOG de 0 (70 %), et une maladie viscérale (78 %). Globalement, la localisation de la maladie concernait < 3 sites chez 54 % des patients à l'inclusion. La majorité des sujets étaient atteints d'un mélanome porteur d'une mutation BRAF V600E (89 %). Les sujets présentant des métastases cérébrales n'ont pas été inclus dans l'essai.

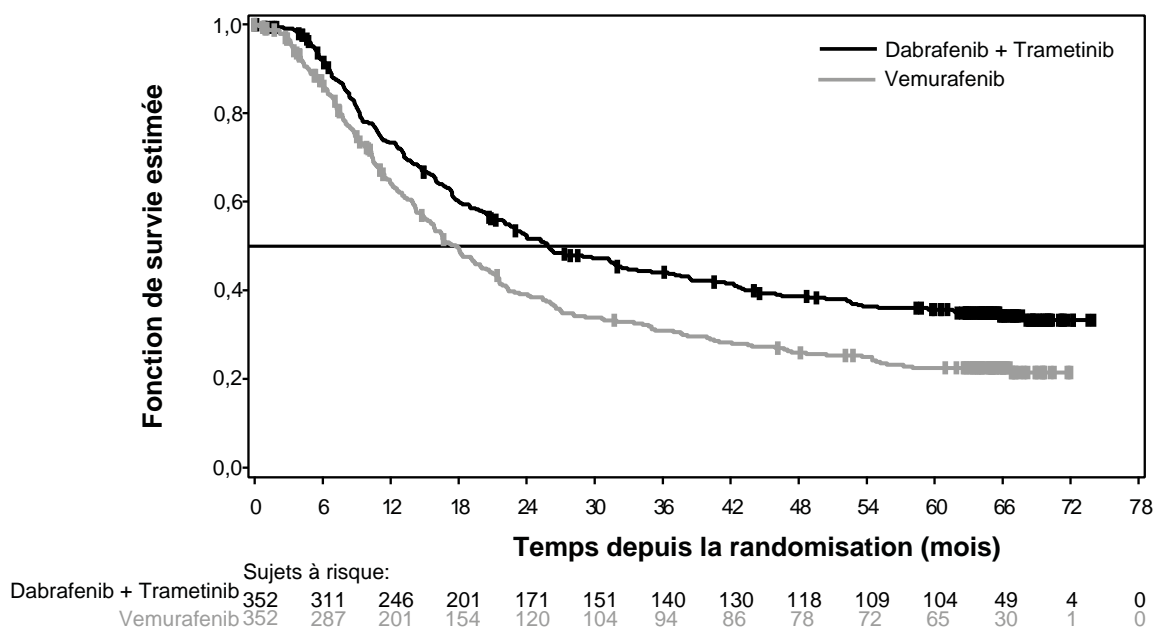
La SG (survie globale) médiane et les taux de survie estimés à 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 5 ans sont présentés dans le tableau 8. D'après une analyse de la SG à 5 ans, la SG médiane du bras avec l'association était environ 8 mois plus longue que celle du bras avec le vemurafenib en monothérapie (26,0 mois versus 17,8 mois) avec des taux de survie à 5 ans de 36 % pour l'association versus 23 % pour le vemurafenib en monothérapie (Tableau 8, Figure 2). La courbe de Kaplan-Meier de SG semble se stabiliser de 3 à 5 ans (voir Figure 2). Le taux de survie globale à 5 ans était de 46 % (IC à 95 %: 38,8 ; 52,0) pour le bras avec l'association versus 28 % (IC à 95 %: 22,5 ; 34,6) pour le bras avec le vemurafenib en monothérapie chez les patients qui présentaient un taux de lactate déshydrogénase normal à l'inclusion, et 16% (IC à 95 %: 9,3 ; 23,3) pour le bras avec l'association versus 10% (IC à 95 %: 5,1 ; 17,4) pour le bras avec le vemurafenib en monothérapie chez les patients présentant un taux élevé de lactate déshydrogénase à l'inclusion.

**Tableau 8 Résultats de la survie globale pour l'étude MEK116513 (COMBI-v)**

	Analyse de la SG (date de cut-off : 13-mar-2015)		Analyse de la SG à 5 ans (date de cut-off : 08-oct-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
<b>Nombre de patients</b>				
Décédés (événement), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
<b>Estimation de la SG (mois)</b>				
Médiane (IC à 95%)	25,6 (22,6 ; na)	18,0 (15,6 ; 20,7)	26,0 (22,1 ; 33,8)	17,8 (15,6 ; 20,7)
Hazard ratio ajusté (IC à 95%)	0,66 (0,53 ; 0,81)		0,70 (0,58 ; 0,84)	
Valeur de p	<0,001		NA	
<b>Estimation de la Survie Globale, % (IC à 95% )</b>	<b>Dabrafenib + Trametinib (n=352)</b>		<b>Vemurafenib (n=352)</b>	
A 1 an	72 (67 ; 77)		65 (59 ; 70)	
A 2 ans	53 (47,1 ; 57,8)		39 (33,8 ; 44,5)	
A 3 ans	44 (38,8 ; 49,4)		31 (25,9 ; 36,2)	
A 4 ans	39 (33,4 ; 44,0)		26 (21,3 ; 31,0)	
A 5 ans	36 (30,5 ; 40,9)		23 (18,1 ; 27,4)	

na = non atteint, NA = Non applicable

**Figure 2 Courbes de Kaplan-Meier d'analyse de la survie globale mise à jour pour l'étude MEK116513**



Des améliorations pour le critère secondaire d'évaluation de la survie sans progression (SSP) ont été maintenues sur une période de 5 ans dans le bras avec l'association comparé au bras avec le vemurafenib en monothérapie. Des améliorations ont également été observées pour le taux de réponse globale et une durée de réponse (DdR) plus longue a été observée pour le bras avec l'association comparé au bras avec le vemurafenib en monothérapie (Tableau 9).

**Tableau 9 Résultats d'Efficacité de l'étude MEK116513 (COMBI-v)**

	<b>Analyse primaire (date de cut-off : 17-avr-2014)</b>		<b>Analyse 5 ans (date de cut-off : 08-oct-2018)</b>	
<b>Critère d'évaluation</b>	<b>dabrafenib + trametinib (n=352)</b>	<b>vemurafenib (n=352)</b>	<b>dabrafenib + trametinib (n=352)</b>	<b>vemurafenib (n=352)</b>
<b>SSP<sup>a</sup></b>				
Progression de la maladie ou décès n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	11,4 (9,9 ; 14,9)	7,3 (5,8 ; 7,8)	12,1 (9,7 ; 14,7)	7,3 (6,0 ; 8,1)
Hazard Ratio (IC à 95 %)	0,56 (0,46 ; 0,69)		0,62 (0,52 ; 0,74)	
Valeur de p	<0,001		NA	
<b>TRG<sup>b</sup>%</b> (IC à 95 %)	64 (59,1 ; 69,4)	51 (46,1 ; 56,8)	67 (62,2 ; 72,2)	53 (47,2 ; 57,9)
Différence de TRG (IC à 95 %)	13 (5,7 ; 20,2)		NA	
Valeur de p	0,0005		NA	
<b>DdR (mois)<sup>c</sup></b>				
Médiane (IC à 95 %)	13,8 <sup>d</sup> (11,0 ; na)	7,5 <sup>d</sup> (7,3 ; 9,3)	13,8 (11,3 ; 18,6)	8,5 (7,4 ; 9,3)
a – Survie sans progression (évaluée par l'investigateur) b – Taux de Réponse Globale = Réponse Complète + Réponse Partielle c – Durée de la Réponse d – A la date du rapport, la majorité des réponses (59 % de dabrafenib+trametinib et 42% de vemurafenib) évaluées par l'investigateur se poursuivaient na = non atteint NA = Non applicable				

*Traitement préalable par un inhibiteur de BRAF*

Les données chez les patients traités par l'association de trametinib avec dabrafenib ayant progressé sous un premier inhibiteur de BRAF sont limitées.

La Partie B de l'étude BRF113220 incluait une cohorte de 26 patients qui avaient progressé sous un inhibiteur de BRAF. Trametinib 2 mg 1 fois par jour et dabrafenib 150 mg 2 fois par jour en association ont montré une activité clinique limitée chez les patients ayant progressé sous un inhibiteur de BRAF (voir rubrique 4.4). L'évaluation des investigateurs a confirmé un taux de réponse de 15 % (95 % CI : 4,4 ; 34,9) et une PFS médiane de 3,6 mois (95 % CI : 1,9 ; 5,2). Des résultats similaires ont été observés chez les 45 patients qui sont passés (cross-over) du dabrafenib en monothérapie au trametinib 2 mg 1 fois par jour et dabrafenib 150 mg 2 fois par jour en association dans la Partie C de l'étude. Chez ces patients, un taux de réponse confirmé de 13 % (95 % CI : 5,0 ; 27,0) a été observé avec une PFS médiane de 3,6 mois (95 % CI : 2,4).

### Patients avec métastases cérébrales

L'efficacité et la sécurité du tramétinib en association avec le dabrafénib chez des patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation BRAF et présentant des métastases cérébrales ont été étudiées dans une étude de phase II non randomisée, ouverte, multicentrique (étude COMBI-MB). Au total 125 patients ont été inclus dans quatre cohortes :

- Cohorte A : patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation BRAFV600E avec des métastases cérébrales asymptomatiques, sans traitement antérieur local ciblé au niveau cérébral et ayant un indice de performance ECOG de 0 ou 1.
- Cohorte B : patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation BRAFV600E avec des métastases cérébrales asymptomatiques ayant reçu un traitement antérieur local ciblé au niveau cérébral et ayant un indice de performance ECOG de 0 ou 1.
- Cohorte C : patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation BRAFV600D/K/R avec des métastases cérébrales asymptomatiques, ayant ou n'ayant pas reçu de traitement antérieur ciblé au niveau cérébral et ayant un indice de performance ECOG de 0 ou 1.
- Cohorte D : patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation BRAFV600D/E/K/R avec des métastases cérébrales symptomatiques, ayant ou n'ayant pas reçu de traitement antérieur local ciblé au niveau cérébral et ayant un indice de performance ECOG de 0, 1 ou 2.

Le critère principal de l'étude était la réponse intracrânienne dans la Cohorte A, définie comme le pourcentage de patients présentant une réponse intracrânienne confirmée, évaluée par l'investigateur selon la version 1.1 des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). La réponse intracrânienne évaluée par l'investigateur dans les cohortes B, C et D étaient des critères secondaires de l'étude. En raison de la faible taille de l'échantillon reflétée par des IC larges à 95%, les résultats des cohortes B, C et D doivent être interprétés avec prudence. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 10.

**Tableau 10 Données d'efficacité de l'étude COMBI-MB selon l'évaluation de l'investigateur**

Critères / évaluation	Tous les patients traités			
	Cohort A N=76	Cohort B N=16	Cohort C N=16	Cohort D N=17
<b>Taux de réponse intracrânienne, (IC à 95 %)</b>				
	59% (47,3 ; 70,4)	56% (29,9 ; 80,2)	44% (19,8 ; 70,1)	59% (32,9 ; 81,6)
<b>Durée de la réponse intracrânienne, médiane, mois (IC à 95%)</b>				
	6,5 (4,9 ; 8,6)	7,3 (3,6 ; 12,6)	8,3 (1,3 ; 15,0)	4,5 (2,8 ; 5,9)
<b>Taux de réponse globale, % (IC à 95%)</b>				
	59% (47,3 ; 70,4)	56% (29,9 ; 80,2)	44% (19,8 ; 70,1)	65% (38,3 ; 85,8)
<b>Survie sans progression, médiane, mois (IC à 95%)</b>				
	5,7 (5,3 ; 7,3)	7,2 (4,7 ; 14,6)	3,7 (1,7 ; 6,5)	5,5 (3,7 ; 11,6)
<b>Survie globale, médiane, mois (IC à 95%)</b>				
	10,8 (8,7 ; 17,9)	24,3 (7,9 ; NA)	10,1 (4,6 ; 17,6)	11,5 (6,8 ; 22,4)
IC = Intervalle de Confiance NA = Non atteint				

- Trametinib en monothérapie

#### *Patients naïfs de traitement*

L'efficacité et la sécurité du trametinib ont été évaluées chez des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF (V600E et V600K) dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert (MEK114267 [METRIC]). La détermination du statut de la mutation BRAF V600 était nécessaire chez les patients.

Les patients (N = 322) qui n'avaient jamais reçu de traitement antérieur ou qui avaient pu bénéficier antérieurement d'une ligne de chimiothérapie pour leur maladie métastatique [population en intention de traiter] ont été randomisés selon une répartition 2:1 afin de recevoir soit 2 mg de trametinib une fois par jour, soit une chimiothérapie (1000 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazine toutes les 3 semaines ou 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel toutes les 3 semaines). Le traitement a été poursuivi pour l'ensemble des patients jusqu'à progression de la maladie, jusqu'au décès ou jusqu'à leur sortie de l'étude.

Le critère d'évaluation principal de l'étude consistait à évaluer l'efficacité du trametinib par rapport à la chimiothérapie au regard de la PFS (survie sans progression) chez des patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation BRAF V600E/K, à un stade avancé ou métastatique et sans antécédent de métastases cérébrales (N = 273), correspondant à la population évaluable pour le critère principal d'efficacité. Les critères d'évaluation secondaires étaient la PFS (survie sans progression) dans la population en intention de traiter (ITT) ainsi que l'OS (la survie globale), l'ORR (taux de réponse global), et la DoR (durée de la réponse) au sein de la population évaluable pour le critère principal d'efficacité et dans la population ITT. Les patients inclus dans le bras chimiothérapie ont été autorisés à passer dans le bras trametinib en cas de progression de leur maladie, confirmée par une expertise indépendante. Parmi les patients dont la progression de la maladie au sein du bras chimiothérapie a été confirmée, 51 au total (47 %) ont effectué un cross-over vers le bras trametinib.

Dans la population évaluable pour le critère principal d'efficacité et dans la population ITT, les caractéristiques à l'inclusion étaient équilibrées entre les différents groupes de traitement. Dans la population ITT, 54 % des patients étaient de sexe masculin et tous étaient caucasiens. L'âge médian était de 54 ans (22 % ≥ 65 ans) ; l'ensemble des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 et 3 % présentaient des antécédents de métastases cérébrales. La plupart des patients (87 %) de la population ITT avaient une mutation BRAF V600E et 12 % une mutation BRAF V600K. La majorité des patients (66 %) n'avait jamais reçu de chimiothérapie pour le traitement de leur cancer avancé ou métastatique.

Les résultats d'efficacité issus de la population évaluable pour le critère principal d'efficacité étaient similaires à ceux de la population ITT ; par conséquent, seules les données d'efficacité de la population ITT sont présentées dans le Tableau 11. Les courbes de Kaplan-Meier concernant l'OS (survie globale) évaluées par les investigateurs (analyse post-hoc du 20 mai 2013) sont présentées Figure 3.

**Tableau 11 Résultats d'efficacité basée sur l'évaluation des investigateurs (population ITT)**

<b>Critère d'évaluation</b>	<b>Trametinib</b>	<b>Chimiothérapie<sup>a</sup></b>
<b>Survie sans progression (PFS)</b>	<b>(N = 214)</b>	<b>(N = 108)</b>
Médiane de la PFS (mois) (IC 95 %)	4,8 (4,3 ; 4,9)	1,5 (1,4 ; 2,7)
Hazard Ratio (IC 95 %) Valeur du <i>P</i>	0,45 (0,33 ; 0,63) <0,0001	
<b>Taux de réponse globale (%)</b>	22	8
ITT (Intent To Treat) = intention de traiter ; PFS (Progression-free survival) = survie sans progression IC = intervalle de confiance.		
<sup>a</sup> Chimiothérapie incluant les patients traités par 1000 mg/m <sup>2</sup> de dacarbazine toutes les 3 semaines ou 175 mg/m <sup>2</sup> de paclitaxel toutes les 3 semaines.		

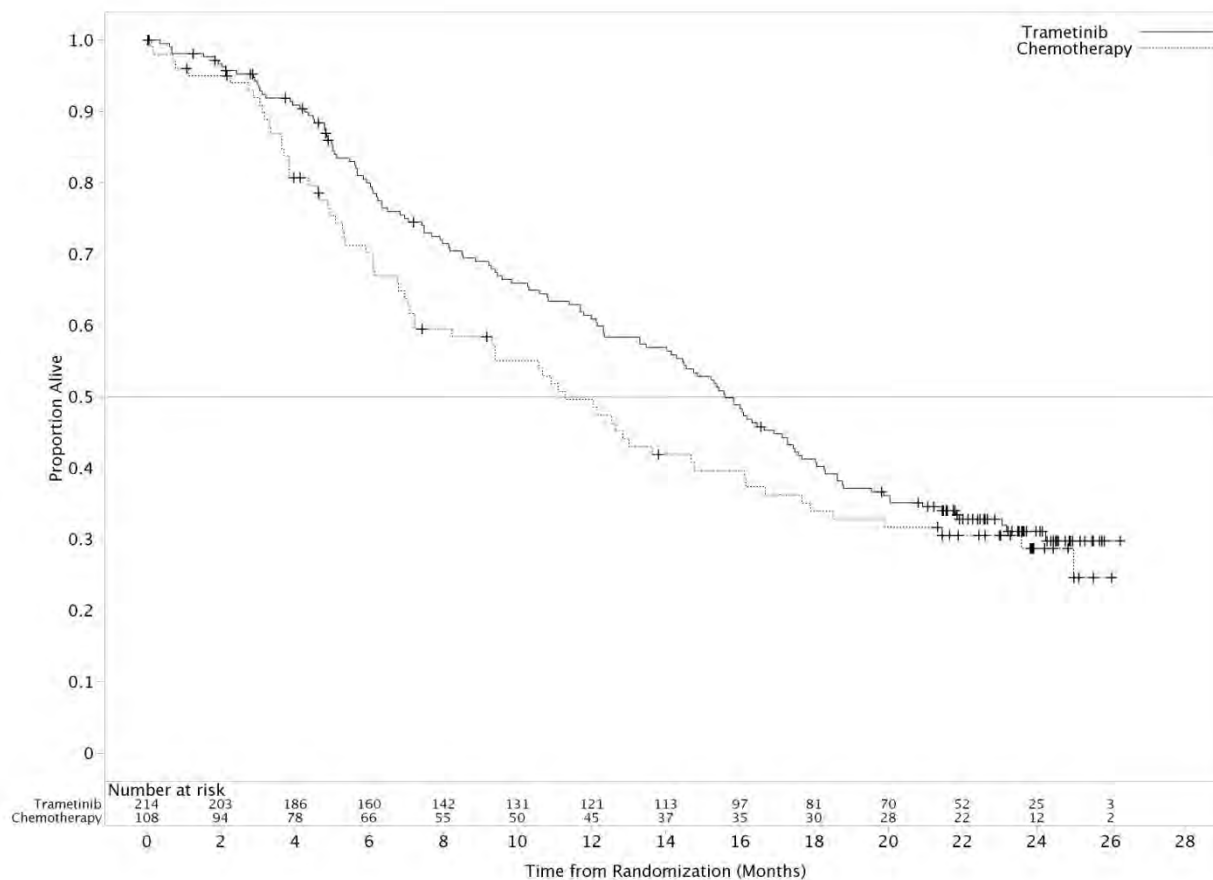
Les résultats de PFS étaient similaires dans le sous-groupe de patients atteints d'un mélanome porteur de la mutation V600K (HR = 0,50 ; [IC 95 % : 0,18 ; 1,35], p=0,0788).

Une analyse supplémentaire de l'OS (survie globale) a été conduite sur la base des données recueillies jusqu'au 20 mai 2013, voir Tableau 12. Au mois d'octobre 2011, 47 % des sujets avaient bénéficié du cross-over, comparé à 65 % des sujets au mois de mai 2013.

**Tableau 12 Données de survie issues des analyses primaires et post-hoc**

<b>Dates de Cut-off</b>	<b>Traitement</b>	<b>Nombre de décès (%)</b>	<b>Médiane de survie globale en mois (IC 95 %)</b>	<b>Hazard Ratio (IC 95 %)</b>	<b>Pourcentage de survie à 12 mois (IC 95 %)</b>
26 octobre 2011	Chimiothérapie (n=108)	29 (27)	NA	0,54 (0,32 ; 0,92)	NA
	Trametinib (n=214)	35 (16)	NA		NA
20 mai 2013	Chimiothérapie (n=108)	67 (62)	11,3 (7,2 ; 14,8)	0,78 (0,57 ; 1,06)	50 (39 ; 59)
	Trametinib (n=214)	137 (64)	15,6 (14,0 ; 17,4)		61 (54 ; 67)
NA = non atteint					

**Figure 3 Courbes de Kaplan-Meier de survie globale (OS – analyse ad hoc du 20 mai 2013)**



*Traitement chez les patients préalablement traités par un inhibiteur de BRAF*

Dans une étude clinique de phase II, à un seul bras, visant à évaluer le taux de réponse objective, la sécurité et les paramètres pharmacocinétiques du trametinib administré à la dose de 2 mg une fois par jour chez des patients atteints d'un mélanome métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, V600K ou V600D (MEK113583), deux cohortes séparées ont été incluses : cohorte A patients préalablement traités par un inhibiteur de BRAF, que ce soit avec ou sans autre traitement antérieur ; Cohorte B : patients préalablement traités par chimiothérapie ou immunothérapie, sans traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF.

Dans la cohorte A de cette étude, le trametinib n'a montré aucune activité clinique chez les patients ayant progressé lors d'un traitement antérieur par inhibiteur de BRAF.

*Traitement adjuvant du mélanome de stade III*

*BRF115532 (COMBI-AD)*

L'efficacité et la sécurité du trametinib en association au dabrafénib ont été étudiées dans une étude de Phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo chez des patients atteints d'un mélanome cutané de stade III (Stade IIIA [métastase ganglionnaire > 1 mm], IIIB, ou IIIC) porteur d'une mutation BRAF V600 E/K, après résection complète.



Les patients ont été randomisés 1 :1 pour recevoir soit le traitement en association (dabrafenib 150 mg deux fois par jour et trametinib 2 mg une fois par jour), soit deux placebos sur une durée de 12 mois. L'inclusion nécessitait une résection complète du mélanome avec une lymphadénectomie complète dans les 12 semaines précédant la randomisation. Aucun traitement antérieur anticancéreux systémique, y compris la radiothérapie, n'était autorisé. Les patients ayant des antécédents d'affections malignes étaient éligibles s'ils étaient exempts de maladie depuis au moins 5 ans. Les patients présentant des tumeurs malignes avec des mutations confirmées RAS activatrices n'étaient pas éligibles. Les patients ont été stratifiés selon le statut mutationnel BRAF (V600E versus V600K) et le stade de la maladie avant la chirurgie en utilisant la Classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7<sup>e</sup> édition des mélanomes (par le sous-type du Stade III, indiquant différents niveaux d'atteinte ganglionnaire ainsi que la taille et l'ulcération de la tumeur primitive). Le critère d'évaluation principal était la survie sans récurrence (SSR) évaluée par l'investigateur, définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la récurrence de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause. L'évaluation radiologique de la tumeur a été réalisée tous les 3 mois pendant les deux premières années puis tous les 6 mois par la suite, jusqu'à ce que la première récurrence ait été observée. Les critères secondaires comprennent la survie globale (SG, critère secondaire clé), l'absence de rechute (ADR) et la survie sans métastase à distance (SSMD).

Au total, 870 patients ont été randomisés dans le bras du traitement en association (n=438) et dans le bras placebo (n = 432). La plupart des patients étaient caucasiens (99 %), de sexe masculin (55 %), avec un âge médian de 51 ans (18 % avaient plus de 65 ans). L'étude incluait des patients avec tous les sous-types du Stade III de la maladie avant résection ; 18 % de ces patients avaient une atteinte ganglionnaire microscopique et pas d'ulcération de la tumeur primitive. La majorité des patients étaient porteurs d'une mutation BRAF V600E (91 %). Lors de l'analyse principale, la durée médiane du suivi (temps écoulé entre la randomisation et le dernier contact ou le décès) était de 2,83 ans dans le bras du traitement par dabrafenib en association au trametinib et de 2,75 ans dans le bras placebo.

Les résultats de l'analyse principale de la SSR sont présentés dans le Tableau 13. L'étude montre une différence statistiquement significative entre les deux bras pour le critère principal de SSR, avec une SSR médiane de 16,6 mois pour le bras placebo et une SSR médiane qui n'a pas encore été atteinte pour le bras du traitement en association (HR : 0,47 ; intervalle de confiance à 95 % : (0,39 ; 0,58)  $p=1,53 \times 10^{-14}$ ). Le bénéfice observé de la SSR a été constamment démontré dans tous les sous-groupes de patients, y compris selon l'âge, le sexe et l'origine ethnique. Les résultats étaient également cohérents selon les facteurs de stratification pour le stade de la maladie et le type de mutation BRAF V600.

**Tableau 13 Résultats de SSR évaluée par l'investigateur pour l'Etude BRF115532 (analyse principale de COMBI-AD)**

<b>Paramètres de la SSR</b>	<b>Dabrafenib + Trametinib N=438</b>	<b>Placebo N=432</b>
Nombre d'évènements, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
Récidive	163 (37 %)	247 (57 %)
Rechute avec métastases à distance	103 (24 %)	133 (31 %)
Décès	3 (<1 %)	1 (<1 %)
Médiane (mois)	NE	16,6
(IC à 95 %)	(44,5 ; NE)	(12,7 ; 22,1)
Hazard-ratio <sup>[1]</sup>	0,47	
(IC à 95 %)	(0,39 , 0,58)	
valeur du p <sup>[2]</sup>	$1,53 \times 10^{-14}$	
Taux de SSR à 1 an (IC à 95 %)	0,88 (0,85 ; 0,91)	0,56 (0,51 ; 0,61)
Taux de SSR à 2 ans (IC à 95 %)	0,67 (0,63 ; 0,72)	0,44 (0,40 ; 0,49)
Taux de SSR à 3 ans (IC à 95 %)	0,58 (0,54 ; 0,64)	0,39 (0,35 ; 0,44)

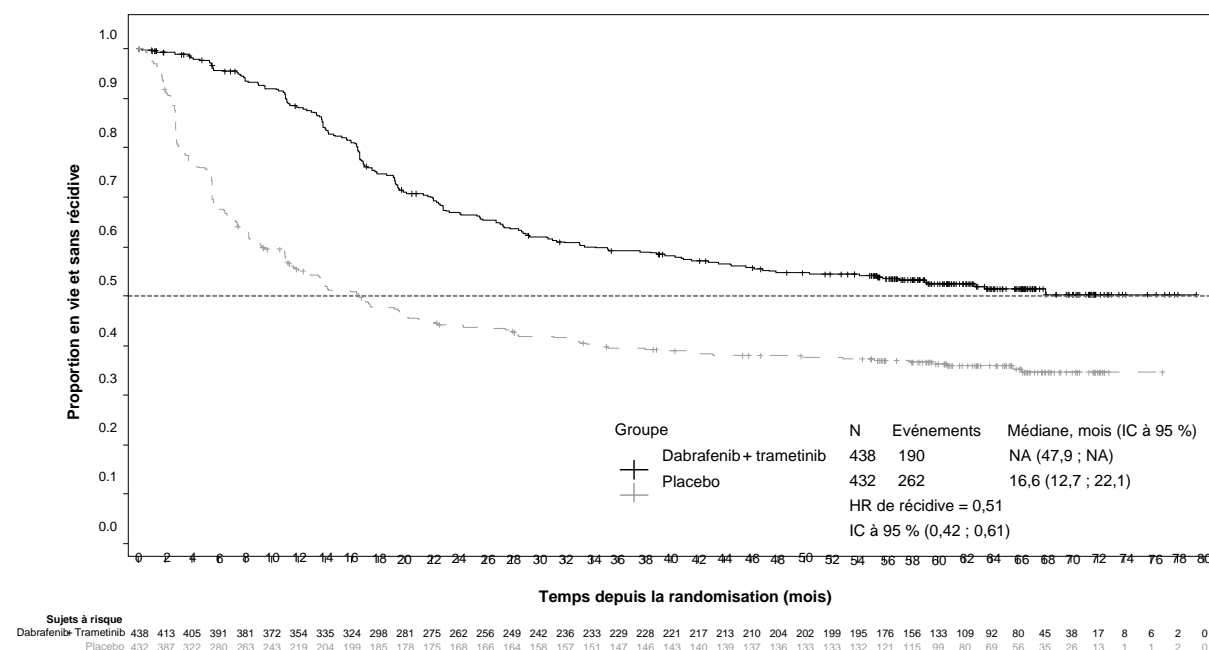
<sup>[1]</sup> Le Hazard-ratio est obtenu à partir du modèle Pike stratifié.

<sup>[2]</sup> La valeur p est obtenue à partir du test du logrank stratifié bilatéral (les facteurs de stratification sont les stades de la maladie – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – et le type de mutation BRAF V600 – V600E vs. V600K)

NE = non estimable

Sur la base des données mises à jour avec un suivi additionnel de 29 mois comparé à l'analyse principale (suivi minimal de 59 mois), le bénéfice de la SSR a été maintenu avec un HR estimé de 0,51 (IC à 95% : 0,42 ; 0,61) (Figure 4). Le taux de SSR à 5 ans était de 52 % (IC à 95 % : 48 ; 58) dans le bras avec l'association comparé à 36 % (IC à 95 % : 32 ; 41) dans le bras placebo.

**Figure 4 Courbes de Kaplan-Meier de SSR pour l'Etude BRF11532 (population en intention de traiter ITT, résultats mis à jour)**



Sur la base de 153 événements (60 [14 %] dans le bras du traitement en association et 93 [22 %] dans le bras placebo) correspondant à une fraction d'information de 26 % de la cible totale de 597 événements de survie globale, le hazard-ratio estimé pour la survie globale était de 0,57 (IC à 95 % : 0,42 ; 0,79, p=0,0006). Ces résultats n'ont pas atteint le seuil prédéfini de significativité statistique lors de la première analyse intermédiaire de la survie globale (HR : 0,50, p=0,000019). Les estimations de survie à 1 et 2 ans depuis la randomisation étaient respectivement de 97 % et 91 % dans le bras du traitement en association et de 94 % et 83 % dans le bras placebo.

### Cancer bronchique non à petites cellules

#### Etude BRF113928

L'efficacité et la sécurité du trametinib en association au dabrafenib ont été évaluées au cours d'une étude clinique de phase II, à 3 cohortes, multicentrique, non randomisée et ouverte, conduite dans une population de patients atteints d'un CBNPC de stade IV avec une mutation BRAF V600E. Le critère principal était le taux de réponse globale (TRG – « ORR overall response rate ») selon le RECIST 1.1 évalué par les investigateurs. Les critères secondaires incluaient la durée de réponse (DR – « DoR duration of response »), la survie sans progression (SSP – « PFS progression free survival »), la survie globale (SG – « OS overall survival »), la sécurité et la pharmacocinétique de la population. Le TRG, la DR et la SSP étaient également évalués par un comité de revue indépendant (CRI) pour l'analyse de la sensibilité.

Les cohortes étaient recrutées de manière séquentielle :

- Cohorte A: Monothérapie (dabrafenib 150 mg deux fois par jour), 84 patients recrutés. 78 patients avaient préalablement reçu un traitement systémique pour leur cancer métastatique.
- Cohorte B : Traitement en association (dabrafenib 150 mg deux fois par jour et trametinib 2 mg une fois par jour), 59 patients recrutés parmi lesquels 57 avaient reçu au préalable 1 à 3 lignes de traitements systémiques pour leur cancer métastatique et 2 étaient naïfs de tout traitement. Ces derniers ont été inclus dans l'analyse de la cohorte C.
- Cohorte C : Traitement en association (dabrafenib 150 mg deux fois par jour et trametinib 2 mg une fois par jour), 34 patients. Tous les patients ont reçu le traitement étudié comme première ligne de traitement pour leur cancer métastatique.

Parmi les 93 patients au total qui ont été traités dans les cohortes B et C par l'association dabrafenib et tramétinib, la plupart étaient caucasiens (> 90 %), le nombre de femmes et d'hommes était similaire (54 % versus 46 %), l'âge médian était de 64 ans chez les patients traités en deuxième ligne ou plus et de 68 ans chez les patients traités en première ligne. La plupart des patients (94%) avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et 26 (28 %) n'avaient jamais fumé. La majorité des patients présentaient une histologie non épidermoïde. Dans la population prétraitée, 38 patients (67 %) avaient reçu une seule ligne de traitement systémique anti-cancéreux pour leur cancer métastatique.

Lors de l'analyse principale, le critère principal TRG évalué par les investigateurs était de 61,1 % (IC à 95 %, 43,5 % ; 76,9 %) dans la population traitée en première ligne et de 66,7 % (IC à 95 %, 52,9 % ; 78,6 %) dans la population prétraitée. Ces résultats ont atteint la significativité statistique permettant de rejeter l'hypothèse nulle correspondant à un TRG inférieur ou égal à 30 % pour le traitement par le dabrafenib en association au tramétinib dans la population de patients atteints de CBNPC. Les résultats du TRG évalués par le CRI étaient concordants avec l'évaluation faite par les investigateurs. L'analyse finale de l'efficacité effectuée 5 ans après la première administration du traitement chez le dernier patient est présentée dans le tableau 14.

**Tableau 14 Résumé de l'efficacité dans les cohortes correspondant au traitement en association sur la base de l'analyse par les investigateurs et par la revue radiologique indépendante**

Critère d'évaluation	Analyse	Association en 1 <sup>ère</sup> ligne N=36 <sup>1</sup>	Association en 2 <sup>nde</sup> ligne ou plus N=57 <sup>1</sup>
Réponse globale confirmée n (%) (IC à 95%)	Par les investigateurs	23 (63,9 %) (46,2 ; 79,2)	39 (68,4 %) (54,8 ; 80,1)
	Par le CRI	23 (63,9 %) (46,2 ; 79,2)	36 (63,2 %) (49,3 ; 75,6)
DR médiane Mois (IC à 95 %)	Par les investigateurs	10,2 (8,3 ; 15,2)	9,8 (6,9 ; 18,3)
	Par le CRI	15,2 (7,8 ; 23,5)	12,6 (5,8 ; 26,2)
SSP médiane Mois (IC à 95 %)	Par les investigateurs	10,8 (7,0 ; 14,5)	10,2 (6,9 ; 16,7)
	Par le CRI	14,6 (7,0 ; 22,1)	8,6 (5,2 ; 16,8)
SG médiane Mois (IC à 95 %)	-	17,3 (12,3 ; 40,2)	18,2 (14,3 ; 28,6)
<sup>1</sup> date de cut-off: 7 janvier 2021			

### Autres études – analyse de la gestion de la pyrexie

#### *Etude CPDR001F2301 (COMBI-i) et Etude CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)*

Une pyrexie est observée chez les patients traités par le dabrafenib et le trametinib en association. Les études d'enregistrement initiales pour le traitement en association dans le mélanome non résecable ou métastatique (COMBI-d et COMBI-v, N total=559) et en situation adjuvante du mélanome (COMBI-AD, N=435) recommandaient d'interrompre seulement le dabrafenib en cas de pyrexie (fièvre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ). Lors de deux études ultérieures dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique (bras contrôle de COMBI-i, N=264) et en situation adjuvante du mélanome (COMBI-Aplus, N=552), il était conseillé d'interrompre les deux médicaments lorsque la température corporelle du patient était  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (COMBI-Aplus), ou au premier symptôme de pyrexie (COMBI-i ; COMBI-Aplus en cas de pyrexie récurrente). Dans COMBI-i et COMBI-Aplus, il y a eu une baisse de l'incidence des pyrexies de grade 3/4, des pyrexies compliquées, des hospitalisations dues à l'événement indésirable d'intérêt particulier pyrexie sévère, du temps de l'événement indésirable d'intérêt particulier pyrexie et de l'arrêt définitif des deux médicaments dû à une pyrexie (ce dernier critère dans le traitement du mélanome en adjuvant) en comparaison à COMBI-d, COMBI-v et COMBI-AD. L'étude COMBI-Aplus a atteint son critère principal avec un taux composite de 8,0 % (IC à 95 % : 5,9 ; 10,6) pour les pyrexies de grade 3/4, les hospitalisations dues à une pyrexie, ou les arrêts de traitement définitifs dus à une pyrexie, en comparaison au taux de 20 % (IC à 95 % : 16,3 ; 24,1) pour le contrôle historique (COMBI-AD).

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le trametinib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le mélanome et les néoplasies malignes (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Le trametinib est absorbé par voie orale, avec un temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale de 1,5 heure après l'administration. La biodisponibilité absolue moyenne d'un comprimé unique de trametinib 2 mg est de 72 % par rapport à une microdose intraveineuse (IV). L'exposition au trametinib ( $C_{\max}$  et ASC) a augmenté proportionnellement à la dose pour des doses répétées. Suite à l'administration de 2 mg une fois par jour, la moyenne géométrique de la  $C_{\max}$ , à l'état d'équilibre, l' $ASC_{(0-\tau)}$  et la concentration pré-dose ( $C_{\tau}$ ) étaient respectivement de 22,2 ng/ml, 370 ng\*h/ml et 12,1 ng/ml avec un faible rapport vallée/pic (1,8). La variabilité inter-sujets à l'état d'équilibre était faible (< 28 %).

Lors d'administrations répétées quotidiennes, le trametinib s'accumule avec un rapport moyen d'accumulation de 6,0 pour des doses de 2 mg une fois par jour. L'état d'équilibre a été atteint au jour 15.

L'administration d'une dose unique de trametinib avec un repas riche en graisses et en calories a réduit sa biodisponibilité ( $C_{\max}$  et ASC diminuées respectivement de 70 % et 10 %) par rapport à un état à jeun (voir rubriques 4.2 et 4.5).

### Distribution

Le trametinib se lie à 97,4 % aux protéines plasmatiques humaines. Le volume de distribution du trametinib à l'état d'équilibre après administration d'une microdose intraveineuse de 5  $\mu\text{g}$  est d'environ 1200 l.

## Biotransformation

Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le tramétinib était principalement métabolisé par désacétylation seule ou en association avec une mono-oxygénation. Le métabolite désacétylé était ensuite métabolisé par glucuronidation. L'oxydation par CYP3A4 est considérée comme une voie mineure de métabolisation. La désacétylation est réalisée par les carboxylestérases 1b, 1c et 2, avec la participation potentielle d'autres enzymes hydrolytiques.

Suite à l'administration d'une dose unique et de doses répétées, le tramétinib en tant que composé parent est le principal composé circulant dans le plasma.

## Élimination

La demi-vie terminale après administration d'une dose unique est de 127 heures (5,3 jours). La clairance plasmatique IV du tramétinib est de 3,21 l/h.

Après l'administration par voie orale d'une dose unique de tramétinib radiomarqué en solution, la quantité totale de la dose retrouvée était faible (< 50 %) d'après les prélèvements effectués sur une période de 10 jours, du fait d'une longue demi-vie d'élimination. Les substances liées au médicament étaient majoritairement excrétées dans les fèces (> 80 % de la radioactivité retrouvée) et dans une moindre mesure dans l'urine (≤ 19 %). Moins de 0,1 % de la dose excrétée a été retrouvée en tant que composé parent dans les urines.

## Populations particulières

### *Insuffisance hépatique*

Les analyses pharmacocinétiques de la population et les données issues d'une étude clinique de pharmacologie chez des patients ayant une fonction hépatique normale ou une élévation légère, modérée ou sévère des taux de bilirubine et/ou d'ASAT (selon la classification du National Cancer Institute [NCI]) indiquent que la fonction hépatique n'a pas d'effet significatif sur la clairance orale du tramétinib.

### *Insuffisance rénale*

Il est peu probable que l'insuffisance rénale ait un effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du tramétinib du fait de la faible élimination rénale du tramétinib. La pharmacocinétique du tramétinib a été caractérisée par une analyse pharmacocinétique de population, chez 223 patients qui présentaient une insuffisance rénale légère et 35 patients qui présentaient une insuffisance rénale modérée inclus dans les essais cliniques avec le tramétinib. L'insuffisance rénale légère à modérée n'a pas d'effet sur l'exposition au tramétinib (< 6 %). Aucune donnée n'est disponible chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

### *Sujets âgés*

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population (les âges étant compris entre 19 et 92 ans), l'âge n'a pas d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du tramétinib. Les données chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées (voir rubrique 4.8).

### *Race*

Les données sont insuffisantes pour évaluer l'effet potentiel de la race sur les paramètres pharmacocinétiques du tramétinib dans la mesure où l'expérience clinique est limitée aux patients caucasiens.

### Population pédiatrique

Aucune étude pharmacocinétique du tramétinib n'a été menée chez des patients pédiatriques.

### Poids corporel et sexe

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, le sexe et le poids ont une influence sur la clairance orale du tramétinib. Bien que l'on puisse anticiper une exposition supérieure chez les sujets féminins de petite taille par rapport aux patients masculins plus forts, il est peu probable que ces différences soient cliniquement pertinentes et aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

### Interactions médicamenteuses

Effets du tramétinib sur les enzymes métabolisant et transportant les médicaments : les données *in vitro* et *in vivo* suggèrent qu'il est peu probable que le tramétinib affecte la pharmacocinétique d'autres médicaments. Sur la base d'études *in vitro*, le tramétinib n'est pas un inhibiteur de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 et CYP3A4. *In vitro*, le tramétinib s'est avéré être un inhibiteur de CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19, un inducteur de CYP3A4 et un inhibiteur des transporteurs OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp et BCRP. Cependant, sur la base de la faible dose et de la faible exposition systémique clinique par rapport à la puissance des valeurs inhibitrices et inductrices *in vitro*, tramétinib n'est pas considéré comme un inhibiteur ou inducteur *in vivo* de ces enzymes ou transporteurs, bien qu'une inhibition transitoire des substrats des BCRP puisse survenir au niveau intestinal (voir rubrique 4.5).

Effets des autres médicaments sur le tramétinib : les données *in vivo* et *in vitro* suggèrent qu'il est peu probable que la pharmacocinétique du tramétinib soit affectée par d'autres médicaments. Le tramétinib n'est pas un substrat des enzymes CYP, ni des transporteurs BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2, et MATE1. Tramétinib est un substrat de BSEP et du transporteur d'efflux P-gp *in vitro*. Bien qu'il soit peu probable que l'exposition au tramétinib soit affectée par l'inhibition de BSEP, une augmentation des taux de tramétinib secondaire à une puissante inhibition du P-gp hépatique ne peut être exclue (voir rubrique 4.5).

Effets du tramétinib sur d'autres médicaments : l'effet d'une dose répétée de tramétinib sur l'état d'équilibre pharmacocinétique de contraceptifs oraux combinés, norethistérone et éthynylestradiol, a été évalué dans une étude clinique comprenant 19 patientes avec des tumeurs solides. L'exposition à la norethistérone a été augmentée de 20% et celle à l'éthynylestradiol est restée similaire lorsqu'ils étaient administrés concomitamment au tramétinib. Sur la base de ces résultats, aucune perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux n'est attendue lorsqu'ils sont administrés concomitamment au tramétinib en monothérapie.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le tramétinib. Le tramétinib n'était pas mutagène dans les tests évaluant les mutations sur des bactéries, les aberrations chromosomiques dans les cellules de mammifères en culture et dans un test conduit sur des micronoyaux dans la moelle osseuse chez des rats.

Le tramétinib peut affecter la fertilité chez les femmes. Dans les études à doses répétées, une augmentation des follicules et une diminution des corps jaunes ovariens a été observée chez les rats femelles à des expositions inférieures à l'exposition clinique humaine, d'après l'ASC.

De plus, il a été observé chez de jeunes rats sous tramétinib, une diminution du poids ovarien, un léger retard des caractéristiques de maturité sexuelle chez la femelle (ouverture vaginale et augmentation de l'incidence de bourgeons terminaux proéminents dans la glande mammaire) et une légère hypertrophie de la surface de l'épithélium de l'utérus. Tous ces effets étaient réversibles suite à une période d'arrêt du traitement et attribuables à la pharmacologie. Cependant, dans les études de toxicité chez le rat et le chien conduites sur 13 semaines au maximum, aucun effet du traitement n'a été observé sur les tissus reproductifs des mâles.

Dans les études de développement embryo-foetal chez les rats et les lapins, le tramétinib a entraîné une toxicité maternelle et sur le développement embryonnaire. Chez les rats, une diminution du poids du fœtus et une augmentation des pertes post-implantatoires ont été observées à des expositions inférieures ou légèrement supérieures aux expositions cliniques, d'après l'ASC. Dans une étude de toxicité sur le développement embryo-foetal chez des lapines, une diminution du poids fœtal, une augmentation des avortements, une augmentation de l'incidence d'ossification incomplète et de malformations du squelette ont été observées à des expositions inférieures aux expositions cliniques, d'après l'ASC.

Dans les études à doses répétées, les effets après exposition au tramétinib sont principalement retrouvés au niveau de la peau, du tractus gastro-intestinal, du système hématologique, des os et du foie. La plupart des cas sont réversibles après disparition du médicament. Chez les rats, une nécrose hépatocellulaire et des élévations des transaminases ont été vues après 8 semaines à des expositions  $\geq 0,062$  mg/kg/jour (environ 0,8 fois l'exposition clinique humaine, d'après l'ASC).

Chez la souris, un ralentissement cardiaque, une diminution du poids du cœur et de la fonction du ventricule gauche ont été observés sans histopathologie cardiaque après 3 semaines à des doses  $\geq 0,25$  mg/kg/jour de tramétinib (environ 3 fois l'exposition clinique humaine, d'après l'ASC). Chez les rats adultes, une minéralisation de différents organes a été associée à une augmentation de la phosphorémie et a été étroitement liée à une nécrose du cœur, du foie et des reins, une hémorragie pulmonaire à des expositions comparables à l'exposition clinique humaine. Chez le rat, une hypertrophie osseuse et une augmentation du renouvellement osseux ont été observées ; cependant cette hypertrophie osseuse n'est probablement pas cliniquement pertinente chez les adultes humains. Chez le rat et le chien recevant du tramétinib à des doses égales ou inférieures aux doses cliniques, une nécrose de la moelle osseuse, une atrophie lymphoïde du thymus et dans le tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT) et une nécrose lymphoïde des ganglions lymphatiques, la rate et le thymus ont été observées, pouvant affecter la fonction immunitaire. Chez les jeunes rats, une augmentation du poids du cœur sans histopathologie a été observée à une dose de 0,35 mg/kg/jour (environ deux fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'ASC).

Tramétinib s'est révélé phototoxique lors d'un test *in vitro* 3T3 NRU (Neutral Red Uptake) réalisé sur fibroblastes de souris à des concentrations significativement supérieures aux expositions cliniques (CI<sub>50</sub> de 2,92 µg/mL,  $\geq 130$  fois l'exposition clinique estimée sur la base de la C<sub>max</sub>), suggérant que le risque de phototoxicité chez les patients prenant tramétinib est faible.



## Association au dabrafenib

Au cours d'une étude chez le chien, dans laquelle trametinib et dabrafenib ont été administrés en association pendant 4 semaines, des signes de toxicités gastro-intestinales et une diminution de la cellularité lymphoïde du thymus ont été observés à une exposition plus faible que chez les chiens recevant trametinib seul. Les autres toxicités étaient similaires à celles observées dans les études comparables en monothérapie.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Mekinist 0,5 mg comprimés pelliculés

##### Noyau du comprimé

Mannitol (E421)  
Cellulose microcristalline (E460)  
Hypromellose (E464)  
Croscarmellose sodique (E468)  
Stéarate de magnésium (E470b)  
Laurylsulfate de sodium  
Dioxyde de silice colloïdale (E551)

##### Pelliculage

Hypromellose (E464)  
Dioxyde de titane (E171)  
Polyéthylène glycol  
Oxyde de fer jaune (E172)

#### Mekinist 2 mg comprimés pelliculés

##### Noyau du comprimé

Mannitol (E421)  
Cellulose microcristalline (E460)  
Hypromellose (E464)  
Croscarmellose sodique (E468)  
Stéarate de magnésium (E470b)  
Laurylsulfate de sodium  
Dioxyde de silice colloïdale (E551)

##### Pelliculage

Hypromellose (E464)  
Dioxyde de titane (E171)  
Polyéthylène glycol  
Polysorbate 80 (E433)  
Oxyde de fer rouge (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Avant ouverture

2 ans

#### Après ouverture

30 jours à une température ne dépassant pas 30°C.

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

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Conserver le flacon soigneusement fermé.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

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

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec un bouchon en polypropylène équipé d'une sécurité enfant. Le flacon contient un dessicant.

Taille des conditionnements : un flacon contient soit 7 soit 30 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlande

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

#### Mekinist 0,5 mg comprimés pelliculés

EU/1/14/931/001

EU/1/14/931/002

#### Mekinist 2 mg comprimés pelliculés

EU/1/14/931/005

EU/1/14/931/006

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 30 juin 2014  
Date du dernier renouvellement : 14 février 2019

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>