

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tafinlar 50 mg gélules

Tafinlar 75 mg gélules

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

Tafinlar 50 mg gélules

Chaque gélule contient du mésylate de dabrafenib correspondant à 50 mg de dabrafenib.

Tafinlar 75 mg gélules

Chaque gélule contient du mésylate de dabrafenib correspondant à 75 mg de dabrafenib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule.

Tafinlar 50 mg gélules

Gélule rouge foncé opaque, d'environ 18 mm de long, portant l'inscription « GS TEW » et « 50 mg ».

Tafinlar 75 mg gélules

Gélule rose foncé opaque, d'environ 19 mm de long, portant l'inscription « GS LHF » et « 75 mg ».

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Mélanome

Le dabrafenib est indiqué en monothérapie ou en association au tramétinib 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).

Traitement adjuvant du mélanome

Le dabrafenib en association avec le tramétinib 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 dabrafenib est indiqué en association au tramétinib 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 le dabrafenib doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

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

L'efficacité et la sécurité du dabrafenib n'ont pas été établies chez les patients atteints de mélanome non porteur d'une mutation BRAF ou d'un CBNPC non porteur d'une mutation BRAF. Par conséquent, le dabrafenib ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de mélanome non porteur d'une mutation BRAF ou d'un CBNPC non porteur d'une mutation BRAF (voir rubriques 4.4 et 5.1).

### Posologie

La dose recommandée de dabrafenib, utilisée en monothérapie ou en association au tramétinib, est de 150 mg (soit deux gélules de 75 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg). La dose recommandée de tramétinib, quand il est utilisé en association au dabrafenib, est de 2 mg une 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

La dose oubliée de dabrafenib ne doit pas être prise s'il reste moins de 6 heures avant la prise suivante prévue.

Si une dose de tramétinib est omise, lorsque dabrafenib est donné en association au tramétinib, la dose de tramétinib ne doit pas être prise s'il reste moins de 12 heures avant la prise suivante.

### Adaptations posologiques

Deux dosages de 50 mg et 75 mg sont disponibles pour les gélules de dabrafenib, afin de pouvoir adapter les doses si nécessaire.

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

Il n'est pas recommandé d'effectuer des adaptations posologiques ou d'interrompre le traitement en cas de survenue d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC) ou d'un nouveau mélanome primitif (voir rubrique 4.4).

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'uvéïte tant que les traitements locaux peuvent contrôler l'inflammation oculaire. Si l'uvéïte ne répond pas au traitement ophtalmologique local, interrompre le dabrafenib jusqu'à disparition de l'inflammation oculaire, puis reprendre le dabrafenib à une dose réduite d'un palier (voir rubrique 4.4).

Les recommandations concernant les réductions de doses et les adaptations de posologie sont respectivement indiquées dans les Tableaux 1 et 2.

Tableau 1 Recommandations relatives à la réduction des doses

<b>Paliers de dose</b>	<b>Posologie de dabrafenib</b> Utilisé en monothérapie ou en association au trametinib	<b>Posologie de trametinib*</b> Uniquement lorsqu'il est utilisé en association au dabrafenib
Dose initiale	150 mg 2 fois par jour	2 mg 1 fois par jour
1 <sup>ère</sup> réduction de dose	100 mg 2 fois par jour	1,5 mg 1 fois par jour
2 <sup>nde</sup> réduction de dose	75 mg 2 fois par jour	1 mg 1 fois par jour
3 <sup>ème</sup> réduction de dose	50 mg 2 fois par jour	1 mg 1 fois par jour
L'adaptation de posologie de dabrafenib en dessous de 50 mg 2 fois par jour, qu'il soit utilisé en monothérapie ou en association au trametinib, n'est pas recommandée. L'adaptation de posologie de trametinib en dessous de 1 mg 1 fois par jour, lorsqu'il est utilisé en association au dabrafenib, n'est pas recommandée.		

\*Pour les instructions sur la posologie du traitement par le trametinib en monothérapie, veuillez-vous référer au RCP du trametinib, Posologie et Méthode d'administration.

Tableau 2 Schéma d'adaptation posologique selon le grade des effets indésirables (excepté la pyrexie)

<b>Grade (CTC-AE)*</b>	<b>Recommandations de modifications de posologie du dabrafenib</b> Utilisé en monothérapie ou en association au trametinib
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 à un Grade 1 et reprise du traitement à une dose réduite d'un palier

\*L'intensité des événements indésirables cliniques est cotée selon les critères communs de terminologie pour les événements 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 dabrafenib ne doit pas excéder 150 mg deux fois par jour.

#### *Pyrexie*

Si la température corporelle du patient est  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , le traitement doit être interrompu (le dabrafenib en monothérapie, et le dabrafenib en association avec le trametinib). 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 dabrafenib, ou le dabrafenib en association avec le trametinib, 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 dabrafenib en association au trametinib, 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 ayant une mutation RAS positive (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 maladie pulmonaire interstitielle/pneumopathie (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 puis dabrafenib doit être réintroduit à une dose réduite d'un palier. Aucune modification de dose 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 envisagés avant de continuer le traitement par dabrafenib chez les patients présentant une tumeur maligne non cutanée associée à une mutation RAS. Aucune modification de dose 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*

Si dabrafenib est utilisé en association au trametinib chez des patients présentant une diminution absolue > 10 % 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, veuillez-vous référer au RCP de trametinib (rubrique 4.2) pour les instructions sur l'adaptation posologique de trametinib. Aucune modification de la dose de dabrafenib n'est requise lorsqu'il est pris en association au trametinib.

*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 dabrafenib en association au trametinib, veuillez-vous référer au RCP de trametinib (rubrique 4.2) pour les instructions sur l'adaptation posologique de trametinib. Pour les cas confirmés d'occlusion de la veine rétinienne ou de décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, aucune adaptation posologique de dabrafenib n'est requise lorsqu'il est pris en association au trametinib.

*Atteinte pulmonaire interstitielle/Pneumopathie*

Chez les patients traités par dabrafenib en association au trametinib pour lesquels une atteinte pulmonaire interstitielle ou une pneumopathie est suspectée, incluant les patients présentant de nouveaux symptômes et signes pulmonaires ou une progression de symptômes et signes préexistants incluant une toux, une dyspnée, une hypoxie, un épanchement pleural ou infiltrats pulmonaires, dans l'attente des résultats des investigations cliniques, veuillez-vous référer au RCP de trametinib (rubrique 4.2) pour les instructions concernant l'adaptation posologique de trametinib. Aucune modification de dose de dabrafenib n'est requise lorsqu'il est pris en association au trametinib en cas d'atteinte pulmonaire interstitielle ou de pneumopathie.

*Insuffisants rénaux*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et l'éventuelle nécessité d'adapter la posologie ne peut être déterminée (voir rubrique 5.2). Le dabrafenib doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré en monothérapie ou en association au trametinib chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

### *Insuffisants hépatiques*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère et l'éventuelle nécessité d'adapter la posologie ne peut être déterminée (voir rubrique 5.2). Le métabolisme hépatique et la sécrétion biliaire constituent les principales voies d'élimination du dabrafenib et de ses métabolites ; l'exposition au dabrafenib est potentiellement supérieure chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Le dabrafenib doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré en monothérapie ou en association au trametinib en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère.

### *Populations particulières*

#### *Patients non caucasiens*

Les données collectées sur la sécurité et l'efficacité du dabrafenib chez les patients non-caucasiens sont limitées. La population étudiée dans l'analyse pharmacocinétique n'a montré aucune différence significative dans la pharmacocinétique du dabrafenib entre les patients asiatiques et caucasiens. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients asiatiques.

#### *Sujets âgés*

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

#### *Population pédiatrique*

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

### Mode d'administration

Tafinlar est à prendre par voie orale. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau. Elles ne doivent être ni croquées, ni ouvertes, ni mélangées avec de la nourriture ou des liquides en raison de l'instabilité chimique du dabrafenib.

Il est recommandé que les prises de dabrafenib se fassent à des horaires similaires chaque jour avec un intervalle d'environ 12 h entre chaque prise. Lorsque dabrafenib et trametinib sont pris en association, la dose quotidienne de trametinib doit être prise tous les jours au même moment que la dose du matin ou du soir de dabrafenib.

Dabrafenib doit être administré au moins une heure avant, ou au moins 2 heures après un repas.

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

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

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

## Test BRAF V600

L'efficacité et la sécurité du dabrafenib n'ont pas été établies chez les patients atteints d'un mélanome non porteur d'une mutation BRAF ou d'un CBNPC non porteur d'une mutation BRAF ; par conséquent, il ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.1).

## Dabrafenib en association au trametinib chez les patients atteints d'un mélanome ayant progressés sous un inhibiteur de BRAF

Les données chez les patients traités par l'association du dabrafenib au trametinib 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 dabrafenib est utilisé en monothérapie ou en association au trametinib.

### Tumeurs cutanées

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

Des cas de CEC (incluant des cas de kératoacanthome) ont été rapportés chez des patients traités par dabrafenib seul et en association au trametinib (voir rubrique 4.8). Au cours des essais cliniques de phase III MEK115306 et MEK116513 chez des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique, des CEC sont survenus respectivement chez 10 % (22/211) des patients recevant dabrafenib en monothérapie et chez 18 % (63/349) des patients recevant vemurafenib en monothérapie. Dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité incluant des patients atteints d'un mélanome ou d'un CBNPC avancé, des CEC sont survenus chez 2 % (19/1 076) des patients recevant dabrafenib en association au trametinib. Le délai médian de diagnostic de la première survenue d'un CEC au cours de l'étude MEK115306 était de 223 jours (les valeurs allant de 53 à 510 jours) dans le bras de l'association et de 60 jours (valeurs allant de 9 à 653 jours) dans le bras dabrafenib en monothérapie. Dans l'étude de Phase III BR115532 (COMBI AD) dans le traitement adjuvant du mélanome, 1% (6/435) des patients ayant reçu le dabrafenib en association avec le trametinib ont développé un CEC comparé à 1% (5/432) des patients ayant reçu le placebo. Le délai médian d'apparition de la première survenue d'un CEC était approximativement de 18 semaines dans le bras de l'association de traitement adjuvant et était de 33 semaines dans le bras placebo.

Un examen dermatologique est recommandé avant l'instauration du traitement par le dabrafenib, puis chaque mois durant toute la durée du traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement du CEC. La surveillance devra être poursuivie pendant 6 mois après l'arrêt du traitement par le dabrafenib, ou jusqu'à l'instauration d'un autre traitement antinéoplasique.

Les CEC doivent être retirés par exérèse chirurgicale et le traitement par le dabrafenib, ou s'il est pris en association, dabrafenib et trametinib doivent être poursuivis sans aucune adaptation posologique. Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler immédiatement à leur médecin la survenue de toute nouvelle lésion cutanée.

#### *Nouveau mélanome primitif*

Des nouveaux mélanomes primitifs ont été rapportés dans les essais cliniques chez les patients traités avec dabrafenib. Au cours des essais cliniques dans le mélanome non résecable ou métastatique, ces mélanomes sont survenus dans les 5 premiers mois de traitement par dabrafenib en monothérapie. Les cas de nouveaux mélanomes primitifs peuvent être pris en charge par exérèse chirurgicale, sans qu'il ne soit nécessaire de modifier le traitement par le dabrafenib. La détection de nouvelles lésions cutanées doit être effectuée comme indiqué ci-dessus pour les CEC.

### Tumeurs malignes non cutanées

Des expérimentations *in vitro* ont montré une activation paradoxale de la voie de signalisation de la protéine kinase activée par les facteurs mitogènes (mitogen-activated protein kinase, MAP-kinase) dans des cellules ne présentant pas de mutation BRAF mais des mutations RAS, après exposition à des inhibiteurs de BRAF. Cette activation peut conduire à un risque accru de cancers non cutanés par exposition au dabrafenib chez les patients porteurs de mutations RAS (voir rubrique 4.8). Des cancers associés à la mutation RAS ont été rapportés dans les essais cliniques, y compris avec un autre inhibiteur de BRAF (leucémie myéломocyttaire chronique et carcinome épidermoïde non cutané de la tête et du cou), ainsi qu'avec le dabrafenib administré en monothérapie (adénocarcinome pancréatique, adénocarcinome du canal cholédoque) ou en association avec un inhibiteur de MEK, le tramétinib (cancer colorectal, cancer pancréatique).

Avant l'instauration du traitement, un examen de la tête et du cou comprenant au moins une inspection visuelle de la muqueuse buccale et une palpation des ganglions lymphatiques, ainsi qu'une tomodensitométrie (TDM) thoracique et abdominale, doivent être réalisés chez chaque patient. Pendant le traitement, les patients doivent bénéficier d'une surveillance clinique appropriée incluant un examen de la tête et du cou tous les 3 mois et une tomodensitométrie thoracique et abdominale tous les 6 mois. Des examens anal et pelvien sont recommandés avant et à la fin du traitement, ou si cliniquement indiqué. Des numérations formules sanguines complètes et des analyses de biochimie du sang doivent être réalisées selon la situation clinique.

Les bénéfices et les risques doivent être évalués avant l'administration de dabrafenib chez les patients présentant ou ayant présenté un cancer associé à des mutations RAS. Lorsqu'il est pris en association au dabrafenib, aucune adaptation posologique du tramétinib n'est nécessaire.

La surveillance visant à détecter l'apparition de tumeurs non cutanées récidivantes/secondaires doit se poursuivre jusqu'à 6 mois après l'arrêt du dabrafenib ou jusqu'à l'instauration d'un autre traitement antinéoplasique. Les anomalies observées doivent être prises en charge selon la pratique clinique.

### Hémorragie

Des événements hémorragiques, pour certains majeurs et des hémorragies d'issue fatale, sont survenus chez les patients traités avec l'association de dabrafenib avec tramétinib (voir rubrique 4.8). Veuillez-vous référer au RCP de tramétinib pour plus d'informations (voir rubrique 4.4).

### Troubles visuels

Lors des essais cliniques, des réactions ophtalmologiques, incluant des uvéites, des iridocyclites et des iritis ont été rapportées chez des patients traités avec dabrafenib en monothérapie et en association au tramétinib. Les patients doivent être surveillés régulièrement afin de détecter des signes et symptômes visuels (tels qu'une modification de la vision, une photophobie et des douleurs oculaires) pendant le traitement.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire tant que les traitements locaux peuvent contrôler l'inflammation oculaire. Si l'uvéite ne répond pas au traitement ophtalmologique local, interrompre le dabrafenib jusqu'à disparition de l'inflammation oculaire, puis reprendre le dabrafenib à une dose réduite d'un palier. En cas de survenue d'une uvéite, aucune adaptation posologique de tramétinib n'est nécessaire lorsqu'il est administré en association au dabrafenib.

Un décollement de la rétine et une occlusion de la veine rétinienne peuvent survenir avec dabrafenib associé au tramétinib. Veuillez-vous référer au RCP de tramétinib (rubrique 4.4). En cas de survenue d'une occlusion de la veine rétinienne ou d'un décollement de la rétine, aucune adaptation posologique de dabrafenib n'est nécessaire lorsqu'il est pris en association au tramétinib.



## Pyrexie

Des cas de fièvre ont été rapportés dans les essais cliniques avec dabrafenib en monothérapie et en association au tramétinib (voir rubrique 4.8). Chez 1 % des patients inclus dans les essais cliniques avec dabrafenib en monothérapie, des événements fébriles graves non infectieux ont été identifiés, à type de fièvre associée à des frissons sévères, une déshydratation, une hypotension et/ou une insuffisance rénale aiguë d'origine pré-rénale chez des sujets dont la fonction rénale était normale à l'inclusion (voir rubrique 4.8). Ces épisodes fébriles graves non infectieux sont généralement survenus au cours du premier mois de traitement. Les patients ayant présenté des épisodes fébriles graves non infectieux ont bien répondu à une interruption de traitement et/ou réduction de la dose ainsi qu'au traitement symptomatique instauré.

L'incidence et la sévérité de la pyrexie sont augmentées avec le traitement par l'association. Au cours de l'essai MEK115306 chez des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique, une pyrexie a été rapportée chez 57 % (119/209) des patients avec 7 % de Grade 3 dans le bras de l'association, comparée à 33 % (69/211) des patients avec 2 % de Grade 3 dans le bras dabrafenib en monothérapie. Au cours de l'étude de phase III BRF113928 chez les patients atteints d'un CBNPC avancé, l'incidence et la sévérité de la pyrexie étaient légèrement augmentées lorsque le dabrafenib était utilisé en association au tramétinib (48 %, 3 % de Grade 3) comparé au dabrafenib en monothérapie (39 %, 2 % de Grade 3). Dans l'étude de Phase III BRF115532 dans le traitement adjuvant du mélanome, l'incidence et la sévérité de la pyrexie étaient plus élevées dans le bras du dabrafenib en association avec le tramétinib (67% ; 6% de Grade 3/4) comparé au bras placebo (15% ; <1% de Grade 3).

Chez les patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique ayant reçu dabrafenib en association au tramétinib et ayant développé une pyrexie, environ la moitié des premiers épisodes de pyrexie sont survenus au cours du premier mois de traitement et environ un tiers des patients ont présenté 3 épisodes ou plus.

Le traitement (le dabrafenib en monothérapie, et le dabrafenib en association avec le tramétinib) 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'une infection. Le traitement peut être repris dès lors que la fièvre a disparu. Si la fièvre est associée à d'autres signes ou 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).

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

Une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche par dabrafenib en association au tramétinib a été rapportée (voir rubrique 4.8). Veuillez vous référer au RCP de tramétinib pour des informations supplémentaires (rubrique 4.4). Aucune adaptation de la posologie du dabrafenib n'est nécessaire lorsqu'il est pris en association au tramétinib.

### Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale a été identifiée chez < 1 % des patients traités par le dabrafenib seul et chez ≤ 1 % des patients traités par le dabrafenib en association au tramétinib. Les cas observés étaient généralement associés à une pyrexie et une déshydratation et ont bien répondu à une interruption du traitement et à une prise en charge symptomatique. Une néphrite granulomateuse a été rapportée (voir rubrique 4.8). La créatininémie des patients doit être régulièrement surveillée durant le traitement. Si la créatinine augmente, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement par le dabrafenib selon le tableau clinique. Dabrafenib n'a pas été étudié chez des patients ayant une insuffisance rénale (définie par une créatinine > 1,5 fois la valeur supérieure de la normale) ; en conséquence, la prudence est recommandée dans ce contexte (voir rubrique 5.2).

### Evènements hépatiques

Des évènements hépatiques ont été rapportés dans les essais cliniques réalisés avec dabrafenib en association au tramétinib (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique des patients traités par dabrafenib en association au tramétinib, toutes les 4 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement par tramétinib. La surveillance hépatique peut être poursuivie par la suite, selon la situation clinique. Veuillez vous référer au RCP de tramétinib pour plus d'informations.

### Hypertension artérielle

Des augmentations de la pression artérielle liées au dabrafenib en association au tramétinib, ont été rapportées chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension artérielle (voir rubrique 4.8). Veuillez vous référer au RCP de tramétinib pour plus d'informations.

### Atteinte pulmonaire interstitielle/pneumopathie

Des cas de pneumopathie interstitielle ou d'atteinte pulmonaire interstitielle ont été rapportés lors des essais cliniques avec dabrafenib en association au tramétinib. Veuillez vous référer au RCP de tramétinib rubrique 4.4 pour plus d'informations. Si dabrafenib est utilisé en association au tramétinib, le traitement par dabrafenib peut être poursuivi à la même dose.

### Eruption cutanée

Des éruptions cutanées ont été observées chez environ 24 % des patients au cours des essais cliniques avec dabrafenib en association au tramétinib (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. Veuillez vous référer au RCP de tramétinib, rubrique 4.4, pour plus d'informations.

### Rhabdomyolyse

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients traités par dabrafenib en association au tramétinib (voir rubrique 4.8). Veuillez vous référer au RCP de tramétinib, rubrique 4.4, pour plus d'informations.

### Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été rapportés chez moins de 1 % des patients traités par le dabrafenib en monothérapie et en association au trametinib au cours des essais cliniques dans le mélanome non résecable ou métastatique et environ 4 % des patients traités par le dabrafenib en association au trametinib au cours de l'essai clinique dans le CBNPC. Un de ces cas de pancréatite est survenu le premier jour du traitement par dabrafenib chez un patient atteint d'un mélanome métastatique et est réapparu lorsque le traitement par le dabrafenib a été réintroduit à une dose réduite. Dans l'essai sur le traitement adjuvant du mélanome, une pancréatite a été rapportée chez <1% des patients (1/435) ayant reçu le dabrafenib en association avec le trametinib, et aucune n'a été rapportée chez les patients ayant reçu le placebo. Toute douleur abdominale inexplicable doit être rapidement investiguée en incluant un dosage de l'amylase et de la lipase sériques. Les patients doivent être étroitement surveillés lors de la reprise du dabrafenib après un épisode de pancréatite.

### Thrombose veineuse profonde/Embolie pulmonaire

Une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse profonde peut survenir lorsque dabrafenib est administré en association au trametinib. 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 trametinib et dabrafenib 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 dabrafenib/trametinib. 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 dabrafenib et le trametinib doivent être arrêtés.

### Affections gastro-intestinales

Des colites et perforations gastro-intestinales, parfois d'issue fatale, ont été rapportées chez des patients prenant du dabrafenib en association avec le trametinib (voir rubrique 4.8). Veuillez-vous référer au RCP du trametinib pour plus d'informations (voir rubrique 4.4).

### Sarcoïdose

Des cas de sarcoïdose ont été signalés chez des patients traités par dabrafenib en association avec le trametinib, impliquant principalement la peau, les poumons, les yeux et les ganglions lymphatiques. Dans la majorité des cas, le traitement par dabrafenib et trametinib 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.

### Lymphohistiocytose hémophagocytaire

Après la mise sur le marché, une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) a été observée chez des patients traités par dabrafenib en association au trametinib. Il convient de faire preuve de prudence lorsque le dabrafenib est administré en association au trametinib. En cas de confirmation de LHH, l'administration de dabrafenib et trametinib doit être interrompue, et un traitement de la LHH doit être instauré.

### Effets d'autres médicaments sur le dabrafenib

Le dabrafenib est un substrat des cytochromes CYP2C8 et CYP3A4. Les inducteurs puissants de ces enzymes doivent dans la mesure du possible être évités car ces agents peuvent diminuer l'efficacité du dabrafenib (voir rubrique 4.5).

### Effet du dabrafenib sur d'autres médicaments

Le dabrafenib est un inducteur des enzymes de métabolisation, ce qui peut entraîner une perte d'efficacité de nombreux médicaments couramment utilisés (voir les exemples détaillés à la rubrique 4.5). Une revue de l'utilisation des médicaments est par conséquent indispensable avant toute initiation d'un traitement par le dabrafenib. L'utilisation concomitante de dabrafenib avec des médicaments qui sont des substrats sensibles de certaines enzymes de métabolisation ou de protéines de transport (voir rubrique 4.5) doit généralement être évitée s'il n'est pas possible de suivre l'efficacité ou d'adapter la posologie.

L'administration concomitante du dabrafenib et de la warfarine conduit à une diminution de l'exposition à la warfarine. La prudence est de rigueur et une surveillance renforcée de l'INR (International Normalised Ratio) est recommandée lors de l'utilisation concomitante du dabrafenib et de la warfarine, et lors de l'arrêt du dabrafenib (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante du dabrafenib et de la digoxine peut conduire à une diminution de l'exposition à la digoxine. La prudence est de rigueur et une surveillance renforcée de la digoxine est recommandée quand la digoxine (un substrat de transporteurs) est utilisée de façon concomitante avec le dabrafenib, et à l'arrêt du dabrafenib (voir rubrique 4.5).

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

### Effets d'autres médicaments sur le dabrafenib

Le dabrafenib est un substrat des cytochromes CYP2C8 et CYP3A4, alors que les métabolites actifs l'hydroxy-dabrafenib et le déméthyl-dabrafenib sont des substrats du cytochrome CYP3A4. Les médicaments qui sont de puissants inhibiteurs ou inducteurs des cytochromes CYP2C8 et CYP3A4 sont par conséquent susceptibles de respectivement augmenter ou diminuer les concentrations du dabrafenib. Dans la mesure du possible, d'autres agents doivent être envisagés pendant le traitement par le dabrafenib. Une attention particulière est requise lorsque des inhibiteurs puissants (par exemple : le kétoconazole, le gemfibrozil, la nefazodone, la clarithromycine, le ritonavir, le saquinavir, la téli-thromycine, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, l'atazanavir) sont co-administrés avec le dabrafenib. La co-administration du dabrafenib avec des inducteurs puissants des cytochromes CYP2C8 ou CYP3A4 (tel que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*) doit être évitée.

L'administration de 400 mg de kétoconazole (un inhibiteur du cytochrome CYP3A4) une fois par jour, avec 75 mg de dabrafenib deux fois par jour a entraîné une augmentation de l'ASC du dabrafenib de 71 % et de la  $C_{max}$  du dabrafenib de 33 % par rapport à l'administration de 75 mg de dabrafenib seul deux fois par jour. La co-administration a conduit à des augmentations de l'ASC des métabolites hydroxy-dabrafenib et déméthyl-dabrafenib (augmentations respectives de 82 % et 68 %). Une diminution de 16 % de l'ASC a été observée pour le carboxy-dabrafenib.

L'administration de 600 mg de gemfibrozil (un inhibiteur du cytochrome CYP2C8) deux fois par jour, avec 75 mg de dabrafenib deux fois par jour a entraîné une augmentation de l'ASC du dabrafenib de 47 % mais n'a pas modifié la  $C_{max}$  du dabrafenib par rapport à l'administration de 75 mg de dabrafenib seul deux fois par jour. Le gemfibrozil n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition systémique aux métabolites du dabrafenib ( $\leq 13$  %).

L'administration de rifampicine (un inducteur du CYP3A4/CYP2C8) à 600 mg une fois par jour avec le dabrafenib à 150 mg deux fois par jour, à doses répétées, a entraîné une diminution de la  $C_{max}$  du dabrafenib (27%) et de l'ASC (34%). Aucun changement significatif de l'ASC de l'hydroxy-dabrafenib n'a été noté. L'ASC du carboxy-dabrafenib a augmenté de 73% et l'ASC du desméthyl-dabrafenib a diminué de 30%.

L'administration concomitante de doses répétées du dabrafenib à 150 mg deux fois par jour et du rabéprazole, un agent élevant le pH, à 40 mg une fois par jour a entraîné une augmentation de 3% de l'ASC du dabrafenib et à une diminution de 12% de sa  $C_{max}$ . Ces modifications de l'ASC et de la  $C_{max}$  du dabrafenib ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Il n'est pas attendu que les médicaments qui modifient le pH des voies digestives supérieures (c'est-à-dire les inhibiteurs de la pompe à protons, les anti-H2, les antiacides) réduisent la biodisponibilité du dabrafenib.

#### Effets du dabrafenib sur d'autres médicaments

Le dabrafenib est un inducteur enzymatique qui augmente la synthèse des enzymes métabolisant les médicaments, dont les cytochromes CYP3A4, CYP2Cs et CYP2B6, et peut augmenter la synthèse des transporteurs ; en conséquence, les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par ces enzymes sont diminuées, et peut affecter certains médicaments transportés. La diminution des concentrations plasmatiques peut entraîner une diminution voire une perte de l'effet clinique de ces médicaments. Il existe également un risque d'augmentation de la formation des métabolites actifs de ces médicaments. Les enzymes susceptibles d'être induites incluent le cytochrome CYP3A au niveau du foie et de l'intestin, ainsi que les cytochromes CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et les enzymes UGT (enzymes responsables de la glycuronoconjugaison). La protéine de transport Pgp peut également être induite, tout comme d'autres transporteurs (par exemple : MRP-2). L'induction de l'OATP1B1/1B3 et de la BCRP est peu probable d'après les observations obtenues lors d'une étude clinique avec la rosuvastatine.

*In vitro*, le dabrafenib a entraîné des augmentations dose-dépendantes des cytochromes CYP2B6 et CYP3A4. Une étude clinique d'interaction a mis en évidence une diminution de la  $C_{max}$  et de l'ASC du midazolam oral (un substrat du CYP3A4) de respectivement 47% et 65% lors de sa co-administration avec des doses répétées de dabrafenib.

L'administration de 150 mg de dabrafenib deux fois par jour et de warfarine a entraîné une diminution de l'ASC de la S-warfarine et de la R-warfarine respectivement de 37 % et 33 % par rapport à l'administration de warfarine seule. La  $C_{max}$  de la S-warfarine et de la R-warfarine a augmenté de 18 % et 19 %.

Des interactions avec de nombreux médicaments éliminés par métabolisation ou par un transporteur actif sont prévisibles. Si leur effet thérapeutique revêt une grande importance pour le patient et que les adaptations posologiques ne sont pas facilement réalisables sur la base de la surveillance de l'efficacité ou de la mesure des concentrations plasmatiques, ces médicaments doivent être évités ou utilisés avec prudence. Il semblerait que le risque de lésions hépatiques après administration de paracétamol soit plus important chez les patients recevant un traitement concomitant par inducteurs enzymatiques.

Un grand nombre de médicaments est potentiellement concerné, bien que l'importance des interactions puisse être variable. Les catégories de médicaments pouvant être concernés incluent (liste non exhaustive) :

- analgésiques (par exemple : fentanyl, méthadone)
- antibiotiques (par exemple : clarithromycine, doxycycline)
- agents anti-cancéreux (par exemple : cabazitaxel)
- anticoagulants (par exemple : acénocoumarol, warfarine, voir rubrique 4.4)
- antiépileptiques (par exemple : carbamazépine, phénytoïne, primidone, acide valproïque)
- antipsychotiques (par exemple : halopéridol)
- inhibiteurs des canaux calciques (par exemple : diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine, vérapamil)
- glycosides cardiotoniques (par exemple : digoxine -voir rubrique 4.4)
- corticoïdes (par exemple : dexaméthasone, méthylprednisolone)
- médicaments antiviraux pour le traitement du VIH (par exemple : amprénavir, atazanavir, darunavir, délavirdine, éfavirenz, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)
- contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.6)
- hypnotiques (par exemple : diazépam, midazolam, zolpidem)
- immunosuppresseurs (par exemple : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)
- statines métabolisées par le cytochrome CYP3A4 (par exemple : atorvastatine, simvastatine)

L'induction est susceptible de survenir après 3 jours d'administration du dabrafenib à doses répétées. A l'arrêt du dabrafenib, l'induction disparaît graduellement, les concentrations des cytochromes sensibles CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19, de l'UDP glycuronosyl transférase (UGT) et des substrats de transporteurs (par exemple : Pgp ou MRP-2) peuvent augmenter ; les patients devront faire l'objet d'une recherche de toxicité et les doses de ces agents sont susceptibles de devoir être ajustées.

*In vitro*, le dabrafenib est un inhibiteur suicide du cytochrome CYP3A4. Par conséquent, une inhibition transitoire du CYP3A4 peut être observée au cours des premiers jours de traitement.

#### Effets du dabrafenib sur les systèmes de transport de substances médicamenteuses

*In vitro*, le dabrafenib est un inhibiteur du polypeptide humain de transport d'anions organiques (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 et de la BCRP. Suite à l'administration concomitante d'une dose unique de rosuvastatine (substrat de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 et de la BCRP) avec des doses répétées de dabrafenib à 150 mg deux fois par jour chez 16 patients, la  $C_{max}$  de la rosuvastatine a été augmentée 2,6 fois alors que l'ASC n'a été modifiée que de façon minimale (augmentation de 7%). Il est peu probable que l'augmentation de la  $C_{max}$  de la rosuvastatine ait un impact clinique.

#### Association au tramétinib

La co-administration de doses répétées de tramétinib 2 mg une fois par jour et de dabrafenib 150 mg deux fois par jours, n'a donné lieu à aucune modification significative de la  $C_{max}$  et de l'ASC de tramétinib ou de dabrafenib avec des augmentations de la  $C_{max}$  et de l'ASC de dabrafenib de 16 et 23 % respectivement. Une faible diminution de la biodisponibilité de tramétinib, correspondant à une diminution de l'ASC de 12 %, a été estimée lorsque tramétinib est administré en association au dabrafenib, un inducteur du CYP3A4, sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population.

Lorsque dabrafenib est utilisé en association au tramétinib veuillez-vous référer aux instructions sur les interactions avec les médicaments en rubriques 4.4 et 4.5 du RCP de dabrafenib et de tramétinib.

### Effet de l'alimentation sur le dabrafenib

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

### Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

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

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 2 semaines après l'arrêt du traitement par dabrafenib et 16 semaines suivant la dernière prise de tramétinib lorsqu'il est administré en association au dabrafenib. Le dabrafenib peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux oraux ou administrés par voie systémique et une méthode alternative efficace de contraception, doit être utilisée (voir rubrique 4.5).

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du dabrafenib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction ainsi que des toxicités sur le développement embryo-foetal, incluant des effets tératogènes (voir rubrique 5.3). Le dabrafenib ne doit pas être administré aux femmes enceintes à moins que le bénéfice potentiel pour la mère ne l'emporte sur le risque possible pour le fœtus. Dans le cas où une grossesse surviendrait pendant le traitement par le dabrafenib, la patiente devra être informée du risque potentiel pour le fœtus. Veuillez vous référer au RCP de tramétinib (voir rubrique 4.6) lorsqu'il est utilisé en association au tramétinib.

### Allaitement

Le passage du dabrafenib 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. La décision d'interrompre soit l'allaitement soit le traitement par le dabrafenib 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 pour dabrafenib en monothérapie ou en association au tramétinib. Le dabrafenib peut avoir un effet délétère sur la fertilité masculine et féminine, des effets indésirables sur les organes reproducteurs masculins et féminins ayant été observés chez l'animal (voir rubrique 5.3). Les patients de sexe masculin prenant dabrafenib en monothérapie ou en association au tramétinib doivent être informés du risque potentiel d'une atteinte de la spermatogénèse, qui peut être irréversible. Veuillez-vous référer au RCP du tramétinib (voir rubrique 4.6) quand il est pris en association avec le tramétinib.

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

Le dabrafenib 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 réactions indésirables du dabrafenib doivent être pris en compte lors de l'évaluation de la capacité du patient à effectuer des tâches qui font appel au discernement ou à des aptitudes motrices ou cognitives. Les patients devront être informés du risque potentiel de fatigue et de problèmes oculaires qui peuvent affecter ces activités.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

La sécurité de dabrafenib en monothérapie a été établie à partir des données provenant de la population totale des essais poolés pour l'analyse de sécurité, qui comprend cinq essais cliniques, BR113683 (BREAK-3), BR113929 (BREAK-MB), BR113710 (BREAK-2), BR113220, et BR112680 menées chez 578 patients ayant un mélanome non résecable ou métastatique avec une mutation BRAF V600 et ayant reçu du dabrafenib 150 mg deux fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquents (incidence  $\geq 15\%$ ) rapportés avec le dabrafenib ont été : hyperkératose, céphalées, pyrexie, arthralgies, fatigue, nausées, papillomes, alopecie, éruptions cutanées et vomissements.

Le profil de sécurité du dabrafenib en association au tramétinib a été évalué chez 1 076 patients dans la population totale des essais poolés 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 dabrafenib 150 mg deux fois par jour et du tramétinib 2 mg une fois par jour. Parmi ces patients, 559 ont été traités par l'association pour un mélanome avec une mutation BRAF V600 dans deux essais cliniques randomisés 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  $\geq 20\%$ ) avec l'association du dabrafenib avec le tramétinib ont été : pyrexie, fatigue, nausées, frissons, céphalées, diarrhée, vomissement, arthralgie, et éruption cutanée.

##### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables associés au dabrafenib issus des études cliniques et de la surveillance après mise sur le marché sont présentés dans le tableau ci-dessous pour le dabrafenib en monothérapie (tableau 3) et le dabrafenib en association au tramétinib (tableau 4). Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de système d'organes MedDRA classées par fréquence et utilisant la convention suivante : 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  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de gravité.



Tableau 3 Effets indésirables sous dabrafenib en monothérapie

<b>Classe de systèmes d'organes (MedDRA)</b>	<b>Fréquence (tout grade)</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)</b>	Très fréquent	Papillome
	Fréquent	Carcinome épidermoïde cutané
		Kératose séborrhéique
		Acrochordon (excroissance bénigne cutanée)
Peu fréquent	Carcinome basocellulaire	
<b>Affections du système immunitaire</b>	Peu fréquent	Nouveau mélanome primitif
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Très fréquent	Hypersensibilité
	Fréquent	Diminution de l'appétit
<b>Affections du système nerveux</b>	Très fréquent	Hypophosphatémie
	Fréquent	Hyperglycémie
<b>Affections oculaires</b>	Très fréquent	Céphalées
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Peu fréquent	Uvéite
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	Toux
		Nausées
		Vomissements
	Fréquent	Diarrhée
Peu fréquent	Constipation	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Très fréquent	Pancréatite
		Hyperkératose
		Alopécie
		Eruption cutanée
	Fréquent	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire
		Sécheresse cutanée
		Prurit
		Kératose actinique
		Lésions cutanées
	Peu fréquent	Erythème
Photosensibilité		
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Très fréquent	Panniculite
		Arthralgie
		Myalgie
<b>Affections rénales et urinaires</b>	Très fréquent	Douleur dans les extrémités
		Insuffisance rénale, insuffisance rénale aigue
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Peu fréquent	Néphrite
		Fièvre
		Fatigue
		Frissons
	Fréquent	Asthénie
		Syndrome pseudo-grippal

Tableau 4 Effets indésirables sous dabrafenib en association au trametinib

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

<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	Douleur abdominale <sup>f</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>g</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>h</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)

<sup>a</sup> Carcinome épidermoïde cutané : CEC de la peau, CEC *in situ* (Maladie de Bowen) et kératoacanthome

<sup>b</sup> Papillome, papillome de la peau

<sup>c</sup> Mélanome, mélanome métastatique, et mélanome superficiel extensif de stade III

<sup>d</sup> Inclut l'hypersensibilité médicamenteuse

<sup>e</sup> Hémorragies de sites divers, incluant une hémorragie intracrânienne et hémorragie d'issue fatale

<sup>f</sup> Douleur de la partie supérieure et basse de l'abdomen

<sup>g</sup> Erythème, érythème généralisé

<sup>h</sup> Spasmes musculaires, rigidité musculo-squelettique

### Description de certains effets indésirables

#### Carcinome épidermoïde cutané (CEC)

Dans le bras évaluant le dabrafenib en monothérapie dans l'étude MEK115306, des cas de carcinome épidermoïde cutané (incluant ceux classés comme appartenant au sous-type kératoacanthome ou kératoacanthome mixte) ont été rapportés chez 10 % des patients et environ 70 % des événements sont survenus dans les 12 premières semaines de traitement avec un délai médian d'apparition de 8 semaines. Dans la population totale poolée pour l'analyse de sécurité, traitée par le dabrafenib en association au trametinib, 2 % des patients ont développé des CEC et ces événements sont survenus plus tard comparés aux patients traités par dabrafenib en monothérapie avec un délai médian d'apparition de 18-31 semaines. Tous les patients ayant reçu le dabrafenib en monothérapie ou en association au trametinib ayant développé des CEC ont poursuivi le traitement sans modification de dose.

#### Nouveau mélanome primitif

Des cas de nouveaux mélanomes primitifs ont été rapportés dans les essais cliniques réalisés avec le dabrafenib en monothérapie et en association au trametinib au cours des études dans le mélanome. Ces cas ont été traités par exérèse chirurgicale sans qu'il ait été nécessaire de modifier le traitement (voir rubrique 4.4). Aucun cas de nouveau mélanome primitif n'a été rapporté lors de l'essai de phase II (BRF113928) dans le CBNPC.

#### Tumeur maligne non cutanée

L'activation de la voie de signalisation des MAP-kinases dans des cellules ne présentant pas de mutation BRAF exposées à des inhibiteurs de BRAF peut entraîner une augmentation du risque de tumeurs malignes non cutanées, dont certaines avec mutation RAS (voir rubrique 4.4). Des tumeurs non cutanées avaient été rapportées chez 1 % (6/586) des patients traités par dabrafenib en monothérapie dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité et <1% (8/1 076) des patients traités avec dabrafenib en association au trametinib dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité. Des cas de tumeurs malignes liées à une mutation RAS ont été observés avec le dabrafenib en monothérapie et en association au trametinib. Les patients doivent bénéficier d'une surveillance clinique appropriée.

#### Hémorragie

Des événements hémorragiques, pour certains majeurs et des hémorragies d'issue fatale, sont survenus chez les patients traités par dabrafenib en association au trametinib. Veuillez-vous référer au RCP de trametinib.

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

Des diminutions de la FEVG ont été rapportées chez 6 % (65/1 076) des patients traités par dabrafenib en association au trametinib dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité. La plupart des cas étaient asymptomatiques et réversibles. Les patients dont la FEVG était inférieure à la limite basse de la normale n'ont pas été inclus dans les essais cliniques réalisés avec le dabrafenib. Dabrafenib en association au trametinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction ventriculaire gauche. Veuillez-vous référer au RCP du trametinib.

#### Pyrexie

Des cas de fièvre ont été rapportés dans les essais cliniques avec dabrafenib en monothérapie et en association au trametinib, l'incidence et la sévérité de la pyrexie ont été majorées avec l'association (voir rubrique 4.4). Chez les patients recevant dabrafenib en association au trametinib ayant développé une pyrexie, environ la moitié des premières manifestations de pyrexie sont survenues au cours du premier mois de traitement et environ un tiers des patients ont présenté 3 épisodes ou plus. Dans la population totale poolée pour l'analyse de sécurité, des événements fébriles graves non infectieux ont été identifiés chez 1 % des patients qui ont reçu dabrafenib en monothérapie, sous forme de fièvre associée à des frissons sévères, d'une déshydratation, d'une hypotension et/ou d'une insuffisance rénale aiguë d'origine pré-rénale chez des sujets dont la fonction rénale était normale à l'inclusion. Ces épisodes fébriles graves non infectieux sont généralement survenus au cours du premier mois de traitement. Les patients ayant présenté des épisodes fébriles graves non infectieux ont bien répondu à une interruption de traitement et/ou une réduction de la dose ainsi qu'au traitement symptomatique instauré (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Evènements hépatiques

Des évènements hépatiques ont été rapportés dans les essais cliniques réalisés avec le dabrafenib en association au trametinib. Veuillez vous référer au RCP de trametinib.

#### Hypertension artérielle

Des augmentations de la pression artérielle liées au dabrafenib en association au trametinib, 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, surveillée pendant le traitement, et prise en charge par un traitement standard du contrôle de l'hypertension artérielle, si nécessaire.

#### Arthralgies

Des cas d'arthralgies, principalement de sévérité de Grade 1 ou 2, ont été très fréquemment rapportés dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité pour le dabrafenib en monothérapie (25%) et le dabrafenib en association au trametinib (25 %), les arthralgies de sévérité de Grade 3 survenant peu fréquemment (< 1 %) ; aucun cas de Grade 4 n'a été rapporté.

#### Hypophosphatémie

Des cas d'hypophosphatémie ont été fréquemment rapportés chez des patients traités dans la population totale poolées pour l'analyse de sécurité par le dabrafenib en monothérapie (7 %) et par le dabrafenib en association au trametinib. Il est à noter que pour environ la moitié des cas rapportés avec dabrafenib en monothérapie (4 %) et chez 1 % avec dabrafenib en association au trametinib, la sévérité était de Grade 3.

#### Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été rapportés avec dabrafenib en monothérapie et en association au trametinib. Toute douleur abdominale inexplicée doit être investiguée, en incluant un dosage de l'amylase et de la lipase sériques. Les patients doivent être étroitement surveillés lors de la reprise du dabrafenib après un épisode de pancréatite (voir rubrique 4.4).

#### Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale due à une azotémie extra-rénale associée à la pyrexie ou à une néphrite granulomateuse s'est révélée peu fréquente ; toutefois, le dabrafenib n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale (définie par une créatinine > 1,5 fois la valeur supérieure de la normale). La prudence est recommandée dans cette situation (voir rubrique 4.4).

## Populations spéciales

### Sujets âgés

Sur la totalité des patients inclus dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité, traités le dabrafenib en monothérapie (n=578), 22 % des patients avaient 65 ans et plus et, 6 % avaient 75 ans et plus. Par rapport aux patients plus jeunes (< 65 ans), les patients de plus de 65 ans ont présenté plus d'événements indésirables ayant nécessité une diminution de la dose (22 % versus 12 %) ou une interruption du traitement (39 % versus 27 %). En outre, les patients plus âgés ont présenté des effets indésirables plus graves que les patients plus jeunes (41 % versus 22 %). Globalement, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes.

Dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité recevant le dabrafenib en association au tramétinib (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 tous les essais cliniques. 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.

### Dabrafenib en association au tramétinib chez des patients avec métastases cérébrales

La sécurité et l'efficacité du dabrafenib en association au tramétinib 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**

Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage en dabrafenib. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et une surveillance adéquate si nécessaire.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Agent antinéoplasique, inhibiteurs de protéine kinase, inhibiteurs de la sérine-thréonine kinase B-Raf (BRAF), code ATC : L01EC02

### Mécanisme d'action

Le dabrafenib est un inhibiteur des protéines kinases RAF. Les mutations oncogéniques de BRAF conduisent à une activation constitutive de la voie RAS/RAF/MEK/ERK. La fréquence des mutations BRAF est très élevée dans certains cancers, dont environ 50 % dans les mélanomes. La mutation BRAF la plus couramment observée est la mutation V600E, qui représente près de 90 % des mutations BRAF observées dans les mélanomes.

Les données précliniques issues de tests biochimiques ont démontré que le dabrafenib inhibait la forme activée des protéines kinases BRAF porteuses de mutations au niveau du codon 600 (Tableau 5).

Tableau 5 Activité inhibitrice du dabrafenib sur les protéines kinases RAF

Protéine kinase	Concentration inhibitrice 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Le dabrafenib a démontré la suppression d'un biomarqueur pharmacodynamique d'aval (ERK phosphorylé) et une inhibition de la prolifération de lignées cellulaires de mélanome exprimant la mutation BRAF V600, *in vitro* et dans les modèles animaux.

Chez les sujets atteints de mélanome porteurs d'une mutation BRAF V600, l'administration du dabrafenib a entraîné l'inhibition de la phosphorylation de ERK dans les cellules tumorales comparativement à l'activité initiale.

#### Association au trametinib

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). 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 dabrafenib au trametinib 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 xéno greffes de mélanome BRAF V600 mutées.

#### Détermination du statut mutationnel BRAF

Avant le début du traitement par le dabrafenib ou en association au trametinib, la présence d'une mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé. Dans les essais cliniques de phase II et III, les patients éligibles étaient identifiés par un test de recherche de la mutation BRAF effectué de façon centralisée et réalisé sur l'échantillon tumoral le plus récent. La tumeur primitive ou issue d'un site métastatique était testée par un dispositif réservé à un usage expérimental (IUO : investigational use only assay). Ce test était une réaction en chaîne par polymérase en temps réel (PCR) spécifique de l'allèle réalisée sur l'ADN provenant d'un tissu tumoral fixé au formaldéhyde et inclus dans la paraffine (FFPE). Le 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%.

## Efficacité et sécurité cliniques

### Mélanome non résecable ou métastatique

#### • Dabrafenib en association au trametinib

##### *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 essais 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 sujets ont été stratifiés en fonction de leur taux de lactate déshydrogénase (LDH) (> à la limite normale supérieure (ULN) versus  $\leq$  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 %  $\geq$  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  $\leq$  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.

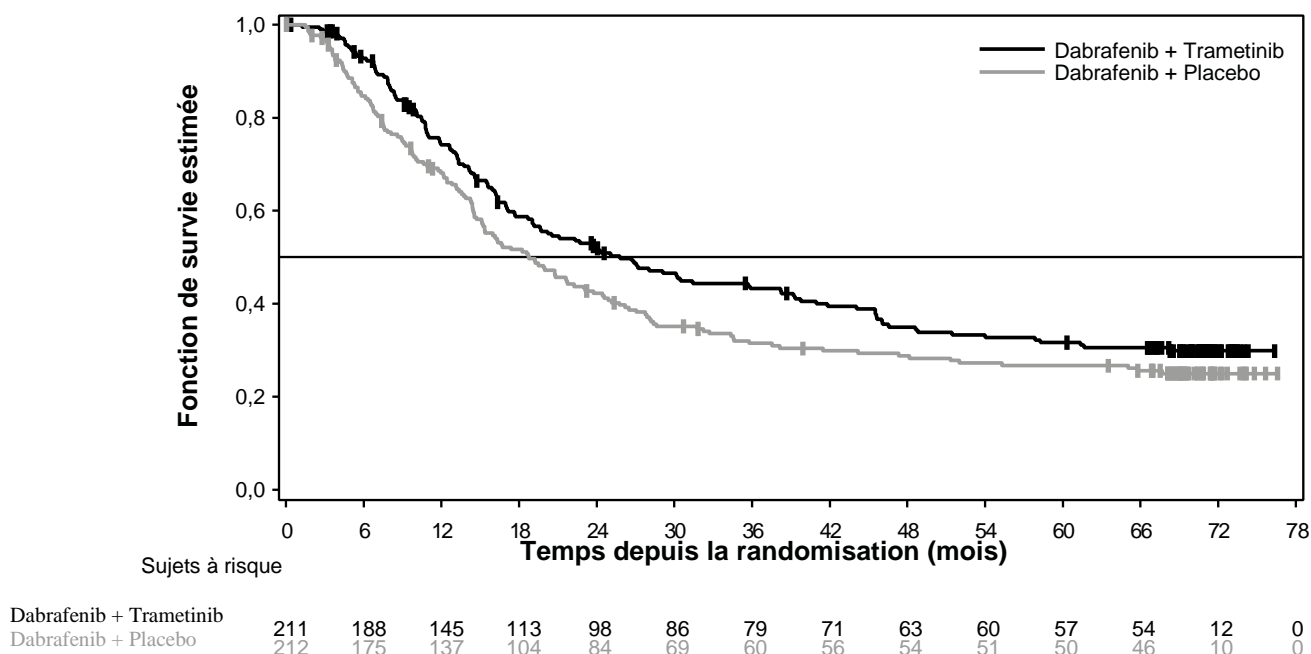


Tableau 6 Résultats de la Survie Globale pour l'étude MEK115306 (COMBI-d)

	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)



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 <sup>f</sup> (0,53 ; 0,84)		0,73 (0,59 ; 0,91)	
Valeur de p	0,035		< 0,001		NA	
<b>TRG<sup>b</sup></b> % (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>e</sup> (5,9 ; 24,5)		15 <sup>e</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 ( $\geq 59\%$ ) 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 de 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  $\leq$  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 %  $\geq 65$  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  $\leq$  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.

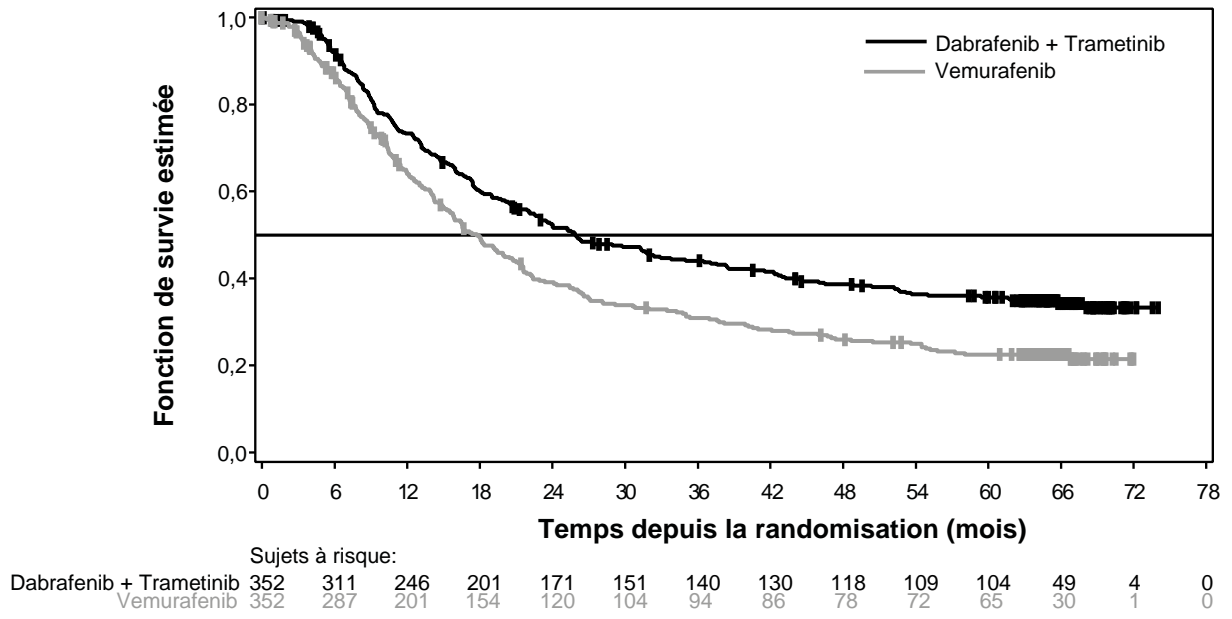
La SG (survie globale) médiane et les taux de survie estimés à 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 5 ans sont présentés dans le tableau 8. D'après une analyse de la SG à 5 ans, la SG médiane du bras avec l'association était environ 8 mois plus longue que celle du bras avec le vemurafenib en monothérapie (26,0 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 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 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)

Critère d'évaluation	Analyse primaire (date de cut-off : 17-avr-2014)		Analyse 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>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 a inclus une cohorte de 26 patients qui avaient progressé sous un inhibiteur de BRAF. Trametinib 2 mg 1 fois par jour et dabrafenib 150 mg deux fois par jour en association ont montré une activité clinique limitée chez les patients ayant progressé sous un inhibiteur de BRAF. L'évaluation de l'investigateur 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 dabrafenib en association avec le trametinib 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

- Dabrafenib en monothérapie

L'efficacité du dabrafenib dans le traitement de patients adultes présentant un mélanome non résecable ou métastatique ayant une mutation BRAF V600 a été évaluée dans 3 essais cliniques (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] et BRF113710 [BREAK-2]) incluant des patients porteurs d'une mutation BRAF V600E et/ou V600K.

Au total, 402 sujets porteurs d'une mutation BRAF V600E et 49 d'une mutation BRAF V600K étaient inclus dans ces essais cliniques. Les patients ayant un mélanome porteur de mutations BRAF autres que V600E étaient exclus de l'étude pivot. Pour les patients ayant une tumeur avec mutation V600K, inclus dans les essais cliniques non comparatives, l'activité semblait plus faible que pour les patients ayant une tumeur V600E.

Aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant un mélanome porteur de mutations BRAF V600 autres que V600E et V600K. L'efficacité du dabrafenib chez les sujets préalablement traités par un inhibiteur de protéines kinases n'a pas été étudiée.

*Patients non préalablement traités (résultats de l'étude de phase III [BREAK-3])*

L'efficacité et la tolérance du dabrafenib ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée, menée en ouvert [BREAK 3] comparant le dabrafenib à la dacarbazine (DTIC) chez des patients atteints d'un mélanome avancé (stade III non résecable) ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600E et non préalablement traités. Les patients ayant un mélanome porteur d'une mutation BRAF autres que V600E étaient exclus.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité du dabrafenib comparativement à celle du DTIC, en termes de PFS évaluée par les investigateurs. Les patients du bras DTIC étaient autorisés à recevoir le dabrafenib (cross-over) après confirmation radiographique indépendante d'une progression initiale. Les caractéristiques à l'inclusion étaient équilibrées entre les groupes de traitement. Soixante pour cent des patients étaient des hommes et 99,6 % étaient caucasiens ; l'âge médian était de 52 ans, 21 % des patients étaient âgés d'au moins 65 ans, 98,4 % avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 et 97 % présentaient une maladie métastatique.

L'analyse prédéfinie incluant les données recueillies jusqu'au 19 décembre 2011 montrait une amélioration significative du critère principal de PFS (HR = 0,30 ; IC à 95 % 0,18, 0,51 ;  $p < 0,0001$ ). Les résultats d'efficacité de l'analyse principale et d'une analyse post-hoc avec un suivi supplémentaire de 6 mois sont résumés dans le Tableau 11. Les données de survie globale (OS) d'une analyse post-hoc ultérieure basée sur les données recueillies jusqu'au 18 décembre 2012 sont présentées dans la Figure 3.

Tableau 11 Efficacité chez les patients non préalablement traités (étude BREAK-3, 25 juin 2012)

	Données au 19 décembre 2011		Données au 25 juin 2012	
	Dabrafenib N = 187	DTIC N = 63	Dabrafenib N = 187	DTIC N = 63
<b>Survie sans progression</b>				
Médiane, mois (IC à 95 %)	5,1 (4,9 - 6,9)	2,7 (1,5 - 3,2)	6,9 (5,2 - 9,0)	2,7 (1,5 - 3,2)
HR (IC à 95 %)	0,30 (0,18 - 0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24 - 0,58) P < 0,0001	
<b>Réponse globale<sup>a</sup></b>				
% (IC à 95 %)	53 (45,5 - 60,3)	19 (10,2 - 30,9)	59 (51,4 - 66,0)	24 (14 - 36,2)
<b>Durée de la réponse</b>				
Médiane, mois (IC à 95 %)	N = 99 5,6 (4,8 - NA)	N = 12 NA (5,0 - NA)	N = 110 8,0 (6,6 - 11,5)	N = 15 7,6 (5,0 - 9,7)

Abréviations : IC : intervalle de confiance ; DTIC : dacarbazine; HR : hazard ratio ; NA : non atteint

<sup>a</sup> Définie comme une réponse confirmée complète + partielle.

Jusqu'à la date limite de recueil des données (cut-off) du 25 juin 2012, trente-cinq sujets (55,6 %) sur les 63 randomisés pour recevoir le DTIC avaient effectué un cross-over vers le bras dabrafenib et 63 % de ceux randomisés pour recevoir le dabrafenib et 79 % pour recevoir le DTIC avaient présenté une progression ou étaient décédés. La PFS médiane après cross-over était de 4,4 mois.

Tableau 12 Données de survie de l'analyse principale et des analyses post-hoc.

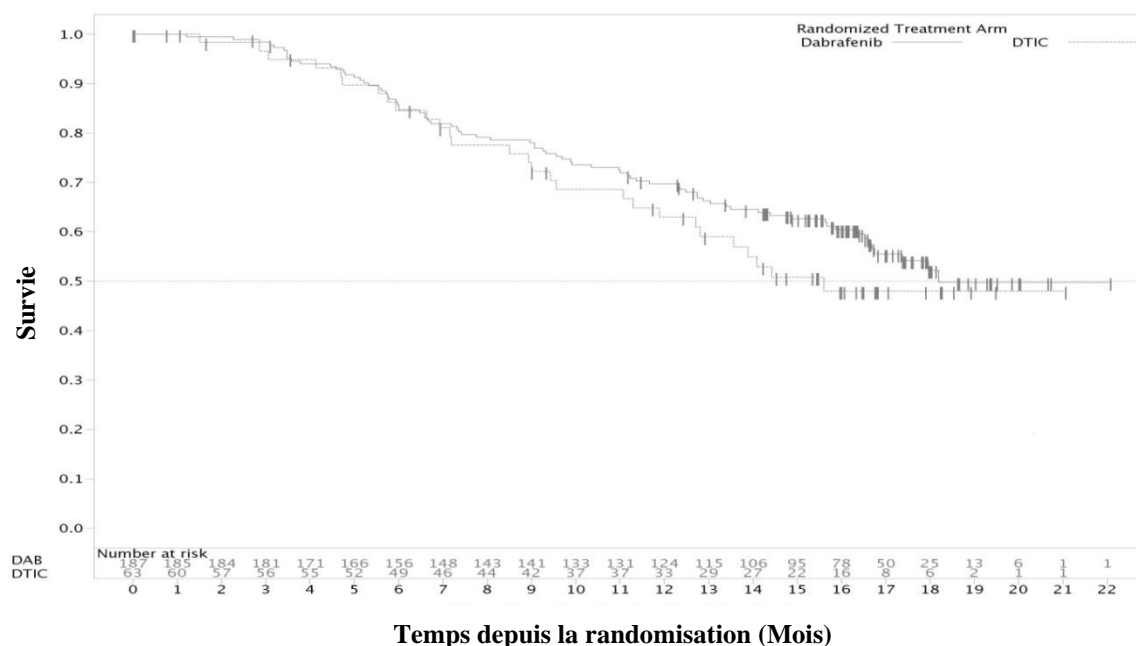
Date limite de recueil des données (« cut-off »)	Traitement	Nombre de décès (%)	Hazard ratio (IC à 95 %)
19 décembre 2011	DTIC	9 (14 %)	0,61 (0,25 - 1,48) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	21 (11 %)	
25 juin 2012	DTIC	21 (33 %)	0,75 (0,44 - 1,29) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	55 (29 %)	
18 décembre 2012	DTIC	28 (44 %)	0,76 (0,48 - 1,21) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	78 (42 %)	

<sup>(a)</sup> Patients non censurés au moment du cross-over

Les données de survie globale (OS) issues d'une analyse post-hoc supplémentaire basée sur les données recueillies jusqu'au 18 décembre 2012 ont montré un taux de survie globale à 12 mois de respectivement 63 % et de 70 % pour les traitements DTIC et dabrafenib.



Figure 3 Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (BREAK-3) (18 décembre 2012)



*Patients avec métastases cérébrales (résultats de l'étude de phase II [BREAK-MB])*

BREAK-MB était une étude de phase II en ouvert, multicentrique, constituée de deux cohortes, destinée à évaluer la réponse intracrânienne du dabrafenib chez les patients atteints de mélanome histologiquement confirmé (stade IV) porteur d'une mutation BRAF (V600E ou V600K) et avec métastases cérébrales. Les patients étaient inclus dans la Cohorte A (sujets n'ayant pas reçu de traitement local préalable pour des métastases cérébrales) ou dans la Cohorte B (sujets ayant reçu préalablement un traitement local pour des métastases cérébrales).

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux de réponse intracrânienne globale (OIRR), évalué par les investigateurs, dans la population de patients avec mutation BRAF V600E. L'OIRR confirmé et les autres résultats d'efficacité évalués par les investigateurs sont présentés dans le Tableau 13.

Tableau 13 Données d'efficacité chez des patients présentant des métastases cérébrales (étude BREAK-MB)

Population incluant tous les sujets traités				
BRAF V600E (Principal)			BRAF V600K	
	Cohorte A N = 74	Cohorte B N = 65	Cohorte A N = 15	Cohorte B N = 18
<b>Taux de réponse intracrânienne globale, % (IC à 95 %)<sup>a</sup></b>				
	39 % (28,0 - 51,2) P < 0,001 <sup>b</sup>	31 % (19,9 - 43,4) P < 0,001 <sup>b</sup>	7 % (0,2 - 31,9)	22 % (6,4 - 47,6)
<b>Durée de la réponse intracrânienne, médiane, mois (IC à 95 %)</b>				
	N = 29 4,6 (2,8 - NA)	N = 20 6,5 (4,6 - 6,5)	N = 1 2,9 (NA - NA)	N = 4 3,8 (NA - NA)
<b>Réponse globale, % (IC à 95 %)<sup>a</sup></b>				
	38 % (26,8 - 49,9)	31 % (19,9 - 43,4)	0 (0 - 21,8)	28 % (9,7 - 53,5)
<b>Durée de la réponse, médiane, mois (IC à 95 %)</b>				
	N = 28 5,1 (3,7 - NA)	N = 20 4,6 (4,6 - 6,5)	s/o	N = 5 3,1 (2,8 - NA)
<b>Survie sans progression, médiane, mois (IC à 95 %)</b>				
	3,7 (3,6 - 5,0)	3,8 (3,6 - 5,5)	1,9 (0,7 - 3,7)	3,6 (1,8 - 5,2)
<b>Survie globale, médiane, mois (IC à 95 %)</b>				
Médiane, mois	7,6 (5,9 - NA)	7,2 (5,9 - NA)	3,7 (1,6 - 5,2)	5,0 (3,5 - NA)

Abréviations : IC : intervalle de confiance ; NA : non atteint ; s/o : sans objet

a Réponse confirmée.

b Cette étude était conçue pour confirmer ou rejeter l'hypothèse nulle d'un OIRR  $\leq$  10 % (basée sur les résultats historiques) en faveur de l'hypothèse alternative d'un OIRR  $\geq$  30 %, chez les sujets porteurs d'une mutation BRAF V600E.

*Patients non préalablement traités ou pour lesquels au moins un traitement systémique préalable a échoué (résultats de l'étude de phase II [BREAK-2])*

L'étude BRF113710 (BREAK-2) était une étude multicentrique, avec un seul bras de traitement ayant recruté 92 sujets présentant un mélanome métastatique (stade IV) avec une mutation BRAF V600E ou V600K confirmée.

Le taux de réponses confirmées évalué par les investigateurs chez les patients présentant un mélanome métastatique avec mutation BRAF V600E (n = 76) était de 59 % (IC à 95 % : 48,2 - 70,3) et la durée de la réponse médiane (DoR) était de 5,2 mois (IC à 95 % : 3,9, non évaluable) sur la base d'un temps de suivi médian de 6,5 mois. Chez les patients présentant un mélanome métastatique avec mutation BRAF V600K (n = 16) le taux de réponse était de 13 % (IC à 95 % : 0,0 - 28,7) avec une durée de réponse (DoR) médiane de 5,3 mois (IC à 95 % : 3,7 - 6,8). Bien que limitées par le faible nombre de patients, les données de survie globale médiane semblaient corroborer celles provenant des patients porteurs de tumeurs avec mutation BRAF V600E.

### Traitement adjuvant du mélanome de stade III

#### *BRF115532 (COMBI-AD)*

L'efficacité et la sécurité du dabrafenib en association au tramétinib 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 tramétinib 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 tramétinib et de 2,75 ans dans le bras placebo.

Les résultats de l'analyse principale de la SSR sont présentés dans le Tableau 14. 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 14 Résultats de SSR évaluée par l'investigateur pour l'Etude BRF115532 (analyse principale de COMBI-AD)

Paramètres de la SSR	Dabrafenib + Tramétinib N=438	Placebo N=432
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)

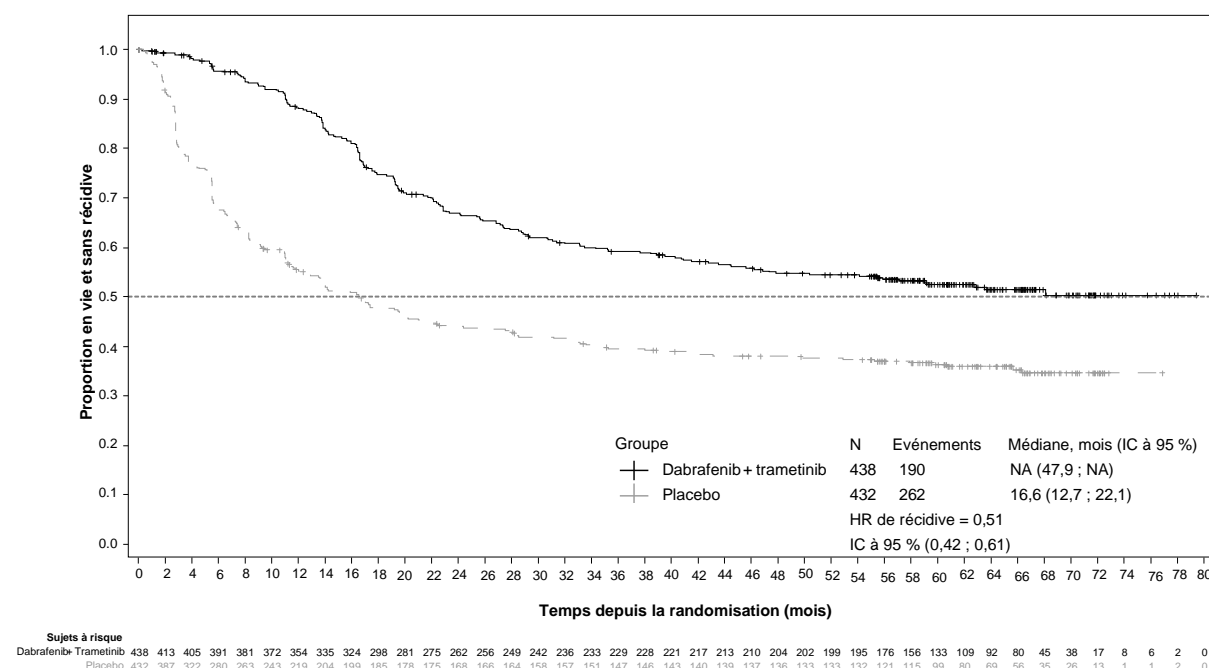
<sup>[1]</sup> Le Hazard-ratio est obtenu à partir du modèle Pike stratifié.

<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 BRF115532 (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=0,00019). 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 dabrafenib en association au tramétinib 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 tramétinib 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 tramétinib 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 tramétinib et dabrafenib, 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'efficacité de l'association avec le tramétinib était supérieure lorsqu'elle est indirectement comparée au dabrafenib en monothérapie dans la Cohorte A. L'analyse finale de l'efficacité effectuée 5 ans après la première administration du traitement chez le dernier patient est présentée dans le tableau 15.

Tableau 15 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

#### Allongement de l'intervalle QT

Des cas d'allongement de l'intervalle QT > 60 millisecondes (ms) ont été observés chez 3 % des patients traités par le dabrafenib (un cas de QTc > 500 ms dans la population totale des études poolées pour l'analyse des données de sécurité). Dans l'étude de phase III MEK115306 aucun des patients traités avec trametinib en association au dabrafenib n'a présenté un allongement de l'intervalle QTcB > 500 ms, l'intervalle QTcB a été augmenté de plus de 60 ms par rapport à l'inclusion chez 1 % des patients (3/209). Dans l'étude de phase III MEK116513, quatre patients (1 %) traités par trametinib en association au dabrafenib ont présenté un allongement de l'intervalle QTcB de Grade 3 (> 500 ms). Chez deux de ces patients, l'augmentation de l'intervalle QTcB était aussi > 60 ms par rapport à la valeur initiale.

L'effet potentiel du dabrafenib sur l'allongement de l'intervalle QT a été évalué dans une étude à doses multiples consacrée à l'intervalle QT. Une dose de 300 mg de dabrafenib deux fois par jour, supérieure à la dose thérapeutique, a été administrée à 32 patients porteurs de tumeurs avec mutation BRAF V600. Aucun effet cliniquement significatif du dabrafenib ou de ses métabolites sur l'intervalle QT n'a été observé.

### 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 tramétinib 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 dabrafenib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le mélanome et les tumeurs malignes solides (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Le dabrafenib est absorbé par voie orale, avec un temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale de 2 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue moyenne du dabrafenib oral est de 95 % (IC à 90 % : 81, 110 %). L'exposition au dabrafenib ( $C_{\max}$  et ASC) a augmenté proportionnellement à la dose pour des doses comprises entre 12 et 300 mg après l'administration d'une dose unique, mais cette augmentation était moins proportionnelle à la dose après des doses répétées deux fois par jour. Une diminution de l'exposition a été observée avec les doses répétées, probablement due à l'induction de son propre métabolisme. Le rapport moyen d'accumulation des ASC J18/J1 était de 0,73. Après administration de 150 mg deux fois par jour, la moyenne géométrique de la  $C_{\max}$ , de l'ASC (0- $\tau$ ) et de la concentration pré-dose ( $C_{\tau}$ ) était respectivement de 1 478 ng/ml, 4 341 ng\*h/ml et 26 ng/ml.

L'administration du dabrafenib avec de la nourriture a réduit sa biodisponibilité ( $C_{\max}$  et ASC diminuées respectivement de 51 % et 31 %) et retardé l'absorption des gélules de dabrafenib par rapport à un état à jeun.

### Distribution

Le dabrafenib se lie à 99,7 % aux protéines plasmatiques humaines. Le volume de distribution à l'état d'équilibre après administration d'une microdose intraveineuse est de 46 l.

## Biotransformation

Le dabrafenib est principalement métabolisé par les cytochromes CYP2C8 et CYP3A4 en hydroxy-dabrafenib, qui est ensuite oxydé par le CYP3A4 pour former le carboxy-dabrafenib. Le carboxy-dabrafenib peut être décarboxylé par un processus non-enzymatique pour former le diméthyl-dabrafenib. Le carboxy-dabrafenib est excrété dans la bile et les urines. Le diméthyl-dabrafenib peut aussi se former dans l'intestin et être réabsorbé. Le diméthyl-dabrafenib est métabolisé par le CYP3A4 en métabolites oxydatifs. La demi-vie terminale de l'hydroxy-dabrafenib est comparable à celle du composé parent, avec une demi-vie de 10 heures, tandis que les demi-vies des métabolites carboxy- et diméthyl-dabrafenib étaient plus longues (21-22 heures). Les rapports moyens des ASC métabolite/composé parent après administration de doses répétées étaient respectivement de 0,9, 11 et 0,7 pour l'hydroxy, le carboxy- et le diméthyl-dabrafenib. Sur la base des expositions, de la puissance relative et des propriétés pharmacocinétiques, l'hydroxy- et le diméthyl-dabrafenib contribuent probablement à l'activité clinique du dabrafenib, alors qu'il est peu probable que l'activité du carboxy-dabrafenib soit significative.

## Evaluation in vitro d'interaction médicamenteuse potentielle

*In vitro*, le dabrafenib est un substrat de la glycoprotéine P humaine (Pgp) et de la protéine BCRP humaine. Toutefois, ces protéines de transport ont un impact minime sur la biodisponibilité orale et l'élimination du dabrafenib et le risque d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec les inhibiteurs de la Pgp ou de la BCRP est faible. Ni le dabrafenib, ni ses 3 principaux métabolites ne se sont révélés être des inhibiteurs de la Pgp *in vitro*.

Bien que le dabrafenib et ses métabolites, l'hydroxy-dabrafenib, le carboxy-dabrafenib et le diméthyl-dabrafenib, soient des inhibiteurs *in vitro* du polypeptide humain de transport d'anions organiques (OAT) 1 et OAT3, et que le dabrafenib et son métabolite diméthylé se trouvent être des inhibiteurs *in vitro* du polypeptide humain de transport de cations organiques 2 (OCT2) le risque d'interaction médicamenteuse au niveau de ces transporteurs est minime sur la base de l'exposition clinique au dabrafenib et de ses métabolites.

## Élimination

La demi-vie terminale du dabrafenib après administration d'une microdose intraveineuse unique est de 2,6 heures. La demi-vie terminale du dabrafenib après administration orale d'une dose unique est de 8 heures du fait de l'élimination limitée par l'absorption (inversion de la pharmacocinétique). La clairance plasmatique IV est de 12 l/h.

Après une dose orale, la principale voie d'élimination du dabrafenib est le métabolisme médié par le CYP3A4 et le CYP2C8. Les substances liées au dabrafenib sont principalement excrétées dans les selles, 71 % d'une dose orale étant retrouvée dans les selles ; 23 % de la dose était retrouvée dans les urines, sous forme de métabolites uniquement.

## Populations particulières

### Insuffisance hépatique

Une analyse pharmacocinétique de population indique que des taux de bilirubine et/ou d'ASAT légèrement élevés (selon la classification du National Cancer Institute [NCI]) n'ont pas d'effet significatif sur la clairance orale du dabrafenib. En outre, l'insuffisance hépatique légère, définie par les taux de bilirubine et d'ASAT, n'avait pas d'effet significatif sur les concentrations plasmatiques des métabolites du dabrafenib. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Le métabolisme hépatique et la sécrétion biliaire étant les principales voies d'élimination du dabrafenib et de ses métabolites, l'administration de dabrafenib doit être envisagée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.2).



### Insuffisance rénale

Une analyse pharmacocinétique de population suggère qu'une insuffisance rénale légère n'a pas d'effet sur la clairance orale du dabrafenib. Bien que les données dans l'insuffisance rénale modérée soient limitées, elles ne semblent indiquer aucun effet cliniquement significatif. 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, l'âge n'a pas d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du dabrafenib. Un âge supérieur à 75 ans était un facteur prédictif significatif de concentrations plasmatiques de carboxy- et déméthyl-dabrafenib, augmentées de 40 % chez les sujets âgés d'au moins 75 ans par rapport à ceux de moins de 75 ans.

### 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 dabrafenib ; le poids avait également un impact sur le volume de distribution orale et sur la clairance de distribution. Ces différences pharmacocinétiques n'étaient pas considérées comme cliniquement pertinentes.

### Race

La population étudiée dans l'analyse pharmacocinétique n'a montré aucune différence significative dans la pharmacocinétique du dabrafenib entre les patients asiatiques et caucasiens. Les données sont insuffisantes pour évaluer l'effet potentiel d'autres races sur les paramètres pharmacocinétiques du dabrafenib.

### Population pédiatrique

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

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le dabrafenib. Le dabrafenib n'était pas mutagène ou clastogène dans les tests *in vitro* réalisés sur des bactéries et des cellules de mammifères en culture et dans un test *in vivo* conduit sur des micronoyaux chez des rongeurs.

Dans les études combinées de fertilité, de développement précoce embryonnaire et embryo-foetal chez les rats, de nombreux corps jaunes ovariens étaient réduits chez les femelles gravides à la dose de 300 mg/kg/jour (soit environ 3 fois l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC), mais aucun effet n'était observé sur les cycles œstraux, l'accouplement ou les indices de fécondité. Des toxicités sur le développement, dont la létalité embryonnaire et les défauts de communication interventriculaire et les modifications de la forme du thymus, ont été observées à la dose de 300 mg/kg/jour, ainsi qu'un retard de développement du squelette et un poids foetal réduit à des doses  $\geq 20$  mg/kg/jour ( $\geq 0,5$  fois l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC).

Aucune étude de fertilité masculine n'a été réalisée avec le dabrafenib. Toutefois, dans les études à doses répétées, une dégénérescence/déplétion testiculaire a été observée chez des rats et des chiens ( $\geq 0,2$  fois l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC). Les modifications testiculaires observées chez le rat et le chien étaient toujours présentes après une période de récupération de 4 semaines (voir rubrique 4.6).

Des effets cardiovasculaires, tels qu'une dégénérescence/nécrose coronarienne et/ou une hémorragie, une hypertrophie/hémorragie mitrale et une prolifération fibrovasculaire auriculaire ont été observées chez des chiens ( $\geq 2$  fois l'exposition clinique sur la base de l'ASC). Une inflammation focale périvasculaire/artérielle a été observée au niveau de divers tissus chez la souris, et une augmentation de l'incidence de la dégénérescence artérielle hépatique et de la dégénérescence cardiomyocytaire spontanée avec inflammation a été observée chez le rat (cardiomyopathie spontanée) ( $\geq 0,5$  et  $0,6$  fois l'exposition clinique respectivement, chez le rat et la souris). Des effets hépatiques, incluant nécrose et inflammation hépatocellulaires ont été observés chez la souris ( $\geq 0,6$  fois l'exposition clinique). Une inflammation bronchoalvéolaire a été observée chez plusieurs chiens, à des doses  $\geq 20$  mg/kg/jour ( $\geq 9$  fois l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC) et était associée à une respiration superficielle et/ou difficile.

Des effets hématologiques réversibles ont été observés chez des chiens et des rats recevant du dabrafenib. Dans les études conduites sur 13 semaines au maximum, des diminutions de la numération réticulocytaire et/ou de la masse des globules rouges ont été observées chez des chiens et des rats ( $\geq 10$  et  $1,4$  fois l'exposition clinique, respectivement).

Dans les études de toxicité juvénile conduites chez des rats, des effets sur la croissance (raccourcissement des os longs), une toxicité rénale (dépôts tubulaires, incidence augmentée des kystes corticaux et de la basophilie tubulaire, augmentations réversibles des taux d'urée et/ou de créatinine), et une toxicité testiculaire (dégénérescence et dilatation tubulaire) ont été observés ( $\geq 0,2$  fois l'exposition clinique chez l'homme adulte, sur la base de l'ASC).

Le dabrafenib était phototoxique dans un test *in vitro* de fixation du colorant rouge neutre « 3T3 NRU » (neutral red uptake) réalisé sur des fibroblastes de souris et lors d'une étude *in vivo* de phototoxicité chez des souris glabres à des doses orales  $\geq 100$  mg/kg ( $> 44$  fois l'exposition clinique, sur la base de  $C_{\max}$ ).

#### Association au tramétinib

Au cours d'une étude chez le chien, dans laquelle tramétinib 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 tramétinib seul. Les autres toxicités étaient similaires à celles observées dans les études comparables en monothérapie.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline  
Stéarate de magnésium  
Silice colloïdale anhydre

#### Enveloppe de la gélule

Oxyde de fer rouge (E172)  
Dioxyde de titane (E171)  
Hypromellose (E464)

#### Encre d'impression

Oxyde de fer noir (E172)  
Gomme laque  
Propylène glycol

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) blanc opaque équipé d'un bouchon à vis en polypropylène et d'un dessicant en gel de silice.

Chaque flacon contient 28 ou 120 gélules.

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**

Tafinlar 50 mg gélules

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

Tafinlar 75 mg gélules

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

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

Date de première autorisation : 26 août 2013

Date du dernier renouvellement : 08 mai 2018

**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>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova ulica 57  
1526, Ljubljana  
Slovénie

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova ulica 57  
1000, Ljubljana  
Slovénie

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Allemagne

GLAXO WELLCOME, S.A.  
Avda. Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero  
09400, Aranda de Duero (Burgos)  
Espagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**



## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tafinlar 50 mg gélules  
dabrafenib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient du mésylate de dabrafenib correspondant à 50 mg de dabrafenib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

28 gélules  
120 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Contient un dessicant, ne pas le retirer ni l'avaler.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/13/865/001 28 gélules  
EU/1/13/865/002 120 gélules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

tafinlar 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tafinlar 50 mg gélules  
dabrafenib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient du mésylate de dabrafenib correspondant à 50 mg de dabrafenib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

28 gélules  
120 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited

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

EU/1/13/865/001 28 gélules  
EU/1/13/865/002 120 gélules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tafinlar 75 mg gélules  
dabrafenib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient du mésylate de dabrafenib correspondant à 75 mg de dabrafenib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

28 gélules  
120 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Contient un dessicant, ne pas le retirer ni l'avaler.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/13/865/003 28 gélules  
EU/1/13/865/004 120 gélules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

tafinlar 75 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tafinlar 75 mg gélules  
dabrafenib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient du mésylate de dabrafenib correspondant à 75 mg de dabrafenib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

28 gélules  
120 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**



**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited

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

EU/1/13/865/003 28 gélules  
EU/1/13/865/004 120 gélules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**B. NOTICE**

## Notice: Information du patient

**Tafinlar 50 mg, gélules**

**Tafinlar 75 mg, gélules**

dabrafenib

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### **Que contient cette notice ? :**

1. Qu'est-ce que Tafinlar et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tafinlar
3. Comment prendre Tafinlar
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tafinlar
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Tafinlar et dans quels cas est-il utilisé**

Tafinlar est un médicament contenant une substance active appelée dabrafenib. Il est utilisé chez l'adulte seul ou en association avec un autre produit contenant du tramétinib pour traiter un type de cancer de la peau appelé mélanome lorsqu'il s'est étendu à d'autres parties du corps, ou ne peut être retiré par une chirurgie.

Tafinlar en association au tramétinib est également utilisé pour éviter que le mélanome ne revienne après qu'il ait été retiré par chirurgie.

Tafinlar en association au tramétinib est également utilisé pour traiter un type de cancer du poumon appelé cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).

Ces deux cancers présentent une modification particulière (mutation) en position V600 d'un gène appelé BRAF. Cette mutation au niveau du gène peut être à l'origine du développement du cancer. Votre médicament cible les protéines produites par ce gène muté et ralentit voire arrête la progression de votre cancer.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tafinlar**

Tafinlar ne doit être utilisé que dans le traitement des mélanomes et des CBNPC avec mutation BRAF. Par conséquent, votre médecin doit d'abord faire un test pour rechercher cette mutation.

Dans le cas où votre médecin décide que vous devez recevoir un traitement avec l'association de Tafinlar et tramétinib, **veuillez lire attentivement la notice de tramétinib, ainsi que cette notice.**

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien.

### **Ne prenez jamais Tafinlar**

- **si vous êtes allergique** au dabrafenib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Vérifiez auprès de votre médecin si vous pensez être dans ce cas.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Tafinlar. Votre médecin a besoin de savoir si vous :

- avez des **problèmes au niveau du foie**.
- avez ou avez déjà eu des **problèmes au niveau des reins**.  
Votre médecin peut être amené à effectuer des prélèvements sanguins afin de surveiller le fonctionnement de votre foie et de vos reins pendant votre traitement par Tafinlar.
- **avez eu un autre type de cancer que le mélanome ou le CBNPC**, car vous avez plus de risque de développer d'autres cancers cutanés et non-cutanés pendant votre traitement par Tafinlar.

**Avant de prendre Tafinlar en association au tramétinib**, votre médecin a également besoin de savoir si vous :

- avez des problèmes au niveau du cœur comme une insuffisance cardiaque ou un problème avec votre rythme cardiaque.
- avez des problèmes aux yeux, y compris une obstruction de la veine drainant votre œil (occlusion de la veine rétinienne) ou un gonflement dans l'œil pouvant être causé par une fuite de liquide (choriorétinopathie).
- avez des problèmes au niveau des poumons ou de la respiration, tels qu'une difficulté à respirer, souvent accompagnée d'une bouche sèche, d'un essoufflement et d'une fatigue.
- avez ou avez eu des problèmes gastro-intestinaux tels que des diverticulites (poches inflammées dans le côlon) ou des métastases dans l'appareil gastro-intestinal.

**Vérifiez auprès de votre médecin** si vous pensez être dans l'un de ces cas.

### **Situations devant vous alerter**

Certaines personnes traitées par Tafinlar développent d'autres maladies, qui peuvent être graves. Vous devez être informé des signes et symptômes importants devant vous alerter durant votre traitement par ce médicament. Certains de ces symptômes (saignements, fièvre, modifications de votre peau et problèmes au niveau des yeux) sont brièvement mentionnés dans cette rubrique, mais des informations plus détaillées sont renseignées à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ».

#### ***Saignements***

La prise de Tafinlar en association au tramétinib peut causer de graves problèmes de saignement, y compris au niveau du cerveau, du système digestif (tel que l'estomac, le rectum ou l'intestin), des poumons et d'autres organes pouvant entraîner le décès. Les symptômes peuvent inclure :

- maux de tête, sensations vertigineuses, ou sensation de faiblesse
- sang dans les selles ou selles noires
- sang dans les urines
- douleurs d'estomac
- toux / vomissements de sang

**Prévenez dès que possible votre médecin** si vous présentez un de ces symptômes.

#### ***Fièvre***

La prise de Tafinlar ou de l'association de Tafinlar au tramétinib peut causer de la fièvre, bien qu'elle soit plus fréquente lors de la prise du traitement en association (voir également la rubrique 4). Dans certains cas, la fièvre peut entraîner une diminution de la tension artérielle, des sensations de vertiges ou d'autres symptômes.

**Informez immédiatement votre médecin** si vous avez une température supérieure à 38°C ou si vous sentez une montée de fièvre pendant votre traitement.

### ***Problèmes au niveau du cœur***

Tafinlar peut causer des problèmes cardiaques, ou aggraver des problèmes déjà existants au niveau du cœur (voir également « Problèmes au niveau du cœur » dans la rubrique 4) chez les personnes prenant Tafinlar en association au tramétinib.

**Prévenez votre médecin si vous avez un problème cardiaque.** Votre médecin procédera à des examens avant et pendant votre traitement par Tafinlar en association au tramétinib afin de vérifier que votre cœur fonctionne correctement. Informez immédiatement votre médecin s'il vous semble que votre cœur bat plus fort, que votre rythme cardiaque s'accélère ou qu'il devient irrégulier, ou si vous présentez une sensation de vertiges, une fatigue générale, des étourdissements, un essoufflement, ou des gonflements au niveau des jambes. Si nécessaire, votre médecin peut décider d'interrompre ou d'arrêter votre traitement.

### ***Modifications de votre peau qui peuvent indiquer un nouveau cancer de la peau***

Votre médecin examinera votre peau avant que vous ne commenciez votre traitement par ce médicament, puis à intervalles réguliers tout au long de votre traitement.

**Informez immédiatement votre médecin** si vous constatez une modification de votre peau, que ce soit au cours du traitement par ce médicament ou bien après l'arrêt du traitement (voir également la rubrique 4).

### ***Problèmes au niveau des yeux***

**Vous devez faire examiner vos yeux par votre médecin au cours de votre traitement par ce médicament.**

**Informez immédiatement votre médecin** si vos yeux deviennent rouges et irrités, si votre vision devient floue, si vous ressentez une douleur au niveau des yeux ou si d'autres modifications de la vision surviennent pendant votre traitement (voir également la rubrique 4).

Tafinlar lorsqu'il est administré en association au tramétinib peut causer des problèmes au niveau des yeux y compris une cécité. Tramétinib n'est pas recommandé si vous avez déjà eu une obstruction de la veine drainant votre œil (occlusion de la veine rétinienne). Informez immédiatement votre médecin si, durant votre traitement, vous présentez les symptômes visuels suivants : une vision floue, une perte ou autres modifications de la vision, des points colorés dans votre champ de vision ou des halos (présence de lignes troubles autour des objets). Si nécessaire, votre médecin peut décider d'interrompre ou d'arrêter votre traitement.

➔ **Lisez les informations relatives à la fièvre, aux modifications de votre peau et aux problèmes au niveau des yeux se trouvant à la rubrique 4 de cette notice. Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous constatez n'importe lequel des signes et symptômes qui y sont listés.**

### ***Problèmes au niveau du foie***

Tafinlar en association au tramétinib, peut causer des problèmes au niveau de votre foie pouvant évoluer en complications graves comme une hépatite et une insuffisance hépatique, qui peuvent être fatales. Votre médecin vous surveillera régulièrement. Les signes indiquant que votre foie pourrait ne pas fonctionner correctement peuvent inclure :

- perte d'appétit
- envie de vomir (nausées)
- vomissements
- douleur de l'estomac (abdomen)
- jaunissement de votre peau ou du blanc de vos yeux (jaunisse)
- urine foncée
- démangeaisons (la peau qui gratte)

**Prévenez votre médecin** dès que possible si vous ressentez l'un de ces symptômes.

### ***Douleurs musculaires***

Tafinlar en association au tramétinib peut entraîner une dégradation des muscles (rhabdomyolyse), **prévenez votre médecin** dès que possible si vous ressentez l'un de ces symptômes.

- douleurs musculaires
- urine foncée due à une atteinte des reins

Si nécessaire, votre médecin peut décider d'interrompre votre traitement ou de l'arrêter complètement.

### ***Trou dans l'estomac ou l'intestin (perforation)***

La prise de l'association Tafinlar et tramétinib peut augmenter le risque de développer des trous dans la paroi de l'intestin. **Prévenez votre médecin** dès que possible si vous ressentez des douleurs abdominales sévères.

### ***Réactions cutanées graves***

Des réactions cutanées graves ont été rapportées chez des patients prenant Tafinlar en association au tramétinib. Prévenez votre médecin immédiatement si vous remarquez tout changement au niveau de votre peau (voir la rubrique 4 concernant les symptômes dont vous devez avoir connaissance).

### ***Maladie inflammatoire affectant principalement la peau, les poumons, les yeux et les ganglions lymphatiques***

Maladie inflammatoire affectant principalement la peau, les poumons, les yeux et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose). Les symptômes courants de la sarcoïdose peuvent inclure une toux, un essoufflement, un gonflement des ganglions lymphatiques, des troubles de la vision, de la fièvre, de la fatigue, des douleurs et un gonflement des articulations ainsi que des bosses souples sur la peau. Adressez-vous à votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes.

### ***Affections du système immunitaire***

Tafinlar en association au tramétinib peut, dans de rares cas, provoquer une maladie (lymphohistiocytose hémophagocytaire ou LHH) dans laquelle le système immunitaire fabrique un trop grand nombre de cellules anti-infectieuses, appelées histiocytes et lymphocytes. Les symptômes peuvent inclure une hypertrophie du foie et/ou de la rate, une éruption cutanée, une hypertrophie des ganglions lymphatiques, des problèmes respiratoires, une tendance aux ecchymoses, des anomalies rénales et des problèmes cardiaques. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez plusieurs symptômes en même temps tels que fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques, ecchymoses ou éruption cutanée.

### ***Enfants et adolescents***

Tafinlar n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents. Les effets de Tafinlar chez les patients de moins de 18 ans ne sont pas connus.

### ***Autres médicaments et Tafinlar***

Avant de commencer votre traitement, informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance.

Certains médicaments peuvent modifier l'action de Tafinlar, ou favoriser la survenue d'effets indésirables. Tafinlar peut également modifier l'action de certains autres médicaments. Ceux-ci incluent :

- **les médicaments à visée contraceptive** (*contraceptifs*) à base d'hormones, tels que les pilules contraceptives, les contraceptifs injectables ou les patches contraceptifs
  - la warfarine et l'acénocoumarol, médicaments utilisés pour **fluidifier le sang**
  - la digoxine, utilisée dans le traitement de **maladies cardiaques**
  - des médicaments utilisés dans le traitement des infections causées par des champignons (**infections fongiques**), tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole
  - certains inhibiteurs des canaux calciques, utilisés pour traiter une **pression artérielle élevée**, tels que le diltiazem, la félodipine, la nicardipine, la nifédipine ou le vérapamil
  - des médicaments utilisés pour traiter le **cancer**, tels que le cabazitaxel
  - certains médicaments utilisés pour **réduire le taux de graisses (lipides)** dans la circulation sanguine, tel que le gemfibrozil
  - certains médicaments utilisés pour traiter certaines **affections psychiatriques**, tels que l'halopéridol
  - certains **antibiotiques**, tels que la clarithromycine, la doxycycline et la télichromycine
  - certains médicaments contre la **tuberculose**, tels que la rifampicine
  - certains médicaments destinés à réduire les taux de **cholestérol**, tels que l'atorvastatine et la simvastatine
  - certains **immunosuppresseurs**, tels que la ciclosporine, le tacrolimus et le sirolimus
  - certains médicaments **anti-inflammatoires**, tels que la dexaméthasone et la méthylprednisolone
  - certains médicaments utilisés dans le traitement du **VIH**, tel que le ritonavir, l'amprénavir, l'indinavir, le darunavir, la delavirdine, l'éfavirenz, le fosamprénavir, le lopinavir, le nelfinavir, le tipranavir, le saquinavir et l'atazanavir
  - certains médicaments utilisés pour **soulager la douleur**, tels que le fentanyl et la méthadone
  - des médicaments utilisés dans le traitement des convulsions (**épilepsie**), tels que la phénytoïne, le phénobarbital, la primidone, l'acide valproïque ou la carbamazépine
  - des médicaments **anti-dépresseurs** tels que la néfazodone et des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).
- ➔ **Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère** si vous prenez l'un de ces médicaments (ou si vous avez un doute). Votre médecin peut décider d'adapter votre traitement.

Etablissez la liste des médicaments que vous prenez, de façon à pouvoir la montrer à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

#### **Tafinlar n'est pas recommandé pendant la grossesse.**

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte, ou si vous planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament. Tafinlar n'est pas recommandé pendant la grossesse, car il peut potentiellement causer des dommages au fœtus.
- Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant votre traitement par Tafinlar, et pendant au moins 2 semaines après l'arrêt de votre traitement et pendant au moins les 16 semaines suivant la dernière prise de tramétinib lorsqu'il est administré en association au Tafinlar.
- Les médicaments contraceptifs à base d'hormones (sous forme de pilules, d'injections ou de patches) peuvent être moins efficaces pendant votre traitement par Tafinlar ou par l'association (Tafinlar ainsi que tramétinib). Vous devrez utiliser une autre méthode de contraception efficace, afin d'éviter toute grossesse pendant votre traitement. Demandez conseil à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.
- Si vous vous apercevez que vous êtes enceinte pendant votre traitement par ce médicament, prévenez immédiatement votre médecin.

### **Tafinlar n'est pas recommandé pendant l'allaitement.**

Le passage des composants de ce médicament dans le lait maternel n'est pas connu.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter votre enfant, vous devez en informer votre médecin. Vous et votre médecin déciderez conjointement s'il est préférable pour vous de prendre ce médicament ou d'allaiter.

### **Fertilité – masculine et féminine**

Des études réalisées chez l'animal ont montré que le dabrafenib, la substance active de ce médicament, pouvait diminuer la fertilité chez les mâles, et ce de manière définitive. De plus, chez les hommes prenant Tafinlar, une diminution du nombre de spermatozoïdes peut être observée et il est possible que le nombre de spermatozoïdes ne revienne pas à la normale après l'arrêt du traitement.

Avant de commencer un traitement par Tafinlar, discutez avec votre médecin des options possibles pour accroître vos chances d'avoir des enfants dans le futur.

*Prendre Tafinlar avec trametinib* : trametinib peut altérer la fertilité chez les hommes et les femmes.

Si vous avez d'autres questions relatives aux effets de ce médicament sur le nombre de spermatozoïdes, demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Tafinlar peut provoquer des effets indésirables susceptibles de compromettre votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Évitez de conduire ou d'utiliser des machines si vous avez des problèmes de vision, si vous vous sentez fatigué ou faible, ou si vous manquez d'énergie.

Ces effets indésirables sont décrits aux rubriques 2 et 4.

Si vous avez le moindre doute, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Votre maladie en elle-même, les symptômes que vous ressentez, ainsi que votre traitement peuvent altérer votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

## **3. Comment prendre Tafinlar**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère en cas de doute.

### **Quelle quantité de Tafinlar prendre**

La dose habituelle de Tafinlar qu'il soit utilisé seul ou en association au trametinib, est de deux gélules de 75 mg deux fois par jour (ce qui correspond à une dose journalière de 300 mg). La dose recommandée de trametinib, lorsqu'il est utilisé en association au Tafinlar, est de 2 mg une fois par jour.

Votre médecin peut décider de poursuivre votre traitement à une dose plus faible en cas de survenue d'effets indésirables.

Tafinlar est également disponible sous forme de gélules de 50 mg au cas où une réduction de la dose serait recommandée.

**Ne dépassez pas la dose de Tafinlar que votre médecin vous a prescrite**, car cela peut augmenter le risque de survenue d'effets indésirables.

### **Comment prendre Tafinlar**

Avalez les gélules entières avec de l'eau, l'une après l'autre.



Les gélules ne doivent être ni croquées, ni ouvertes, car elles perdraient leur effet.

Prenez Tafinlar deux fois par jour, l'estomac vide, ce qui signifie :

- après avoir pris Tafinlar, vous devrez attendre **au moins 1 heure** avant de manger, ou
- après avoir mangé, vous devrez attendre **au moins 2 heures** avant de prendre Tafinlar.

Tafinlar doit être pris le matin et le soir, à environ 12 heures d'intervalle. Prenez vos doses de Tafinlar tous les jours, à la même heure, ce qui diminuera le risque d'oublier de prendre vos gélules.

Ne prenez pas vos doses du matin et du soir en même temps.

### **Si vous avez pris plus de Tafinlar que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris trop de gélules de Tafinlar, **demandez conseil à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère**. Si possible, montrez-leur la boîte de Tafinlar ainsi que cette notice.

### **Si vous oubliez de prendre Tafinlar**

Si vous avez oublié une dose et s'il reste plus de 6 heures avant votre prochaine dose, prenez votre dose dès que vous vous en apercevez.

S'il reste moins de 6 heures avant votre prochaine dose, ignorez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Poursuivez ensuite votre traitement à heures régulières, comme d'habitude.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Tafinlar**

Prenez Tafinlar tant que votre médecin vous le recommande. N'arrêtez pas votre traitement, à moins que votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère ne vous le conseille.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

### **Comment devez-vous prendre Tafinlar en association au tramétinib**

- Prenez Tafinlar en association au tramétinib en suivant exactement les instructions de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien. Ne modifiez pas votre dose ou n'arrêtez pas Tafinlar ou tramétinib sauf si votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien vous l'a demandé.
- Prenez **Tafinlar deux fois par jour** et prenez **tramétinib une fois par jour**. Il peut être bien pour vous de garder l'habitude de prendre les deux médicaments à la même heure chaque jour. L'intervalle entre les prises de Tafinlar doit être d'environ 12 heures. Tramétinib lorsqu'il est pris en association au Tafinlar doit être pris **soit** avec la prise du matin de Tafinlar **soit** avec la prise du soir de Tafinlar.
- Prenez Tafinlar et tramétinib l'estomac vide, au moins une heure avant ou deux heures après un repas. Prenez le traitement avec un grand verre d'eau.
- Si vous oubliez une prise de Tafinlar ou de tramétinib, prenez-la dès que vous vous en apercevez : ne compensez pas la prise oubliée et prenez seulement votre prochaine prise à l'heure habituelle dans les situations suivantes :
  - S'il reste moins de 6 heures avant votre prochaine prise de Tafinlar, qui est pris deux fois par jour.
  - S'il reste moins de 12 heures avant votre prochaine prise de tramétinib, qui est pris une fois par jour.
- Si vous prenez trop de Tafinlar ou de tramétinib, contactez immédiatement votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien. Prenez les gélules de Tafinlar et les comprimés de tramétinib avec vous lorsque cela est possible. Si possible, montrez-leur les boîtes de Tafinlar et de tramétinib avec chaque notice.
- Si vous présentez des effets indésirables, votre médecin peut décider de réduire la dose de Tafinlar et / ou tramétinib que vous devez prendre. Prenez les doses de Tafinlar et de tramétinib en suivant exactement les instructions de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

##### *Effets indésirables graves possibles*

###### *Problèmes de saignement*

Tafinlar peut causer de graves problèmes de saignement, particulièrement au niveau du cerveau lorsqu'il est pris en association au tramétinib. Appelez votre médecin ou votre infirmier/ère afin d'obtenir une assistance médicale immédiatement si vous remarquez un signe inhabituel pouvant indiquer un saignement, parmi lesquels :

- maux de tête, sensation de vertige ou faiblesse
- toux avec expectorations de sang ou de caillots de sang
- vomissements contenant du sang ou ayant l'apparence de "café moulu"
- selles de couleur rouge ou noire ayant l'apparence du goudron.

###### *Fièvre*

La prise de Tafinlar peut causer de la fièvre chez plus d'une personne sur 10. **Informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous avez de la fièvre (température corporelle de 38°C ou plus)** ou si vous sentez une montée de fièvre **pendant votre traitement par ce médicament**. Il procédera à des examens afin d'identifier les éventuelles autres causes de votre fièvre et traiter la cause de votre fièvre.

Dans certains cas, la fièvre peut entraîner une diminution de la pression sanguine et une sensation de vertige. En cas de fièvre sévère, votre médecin peut vous recommander d'arrêter votre traitement par Tafinlar, ou par Tafinlar et tramétinib, le temps nécessaire pour traiter votre fièvre avec d'autres médicaments. Une fois la fièvre contrôlée, votre médecin peut vous recommander de reprendre votre traitement par Tafinlar.

###### *Problèmes au niveau du cœur*

Tafinlar peut modifier la manière dont votre cœur pompe le sang lorsqu'il est pris en association au tramétinib. Ceci est plus probable chez les personnes ayant déjà des problèmes cardiaques. Des examens seront réalisés avant et pendant votre traitement par Tafinlar en association au tramétinib. Les signes et symptômes des problèmes cardiaques incluent :

- une sensation que votre cœur bat plus fort, que votre rythme cardiaque s'accélère ou qu'il devient irrégulier
- une sensation de vertige
- une fatigue générale
- des étourdissements
- un essoufflement
- des gonflements au niveau des jambes

**Prévenez votre médecin** le plus rapidement possible si vous ressentez l'un de ces symptômes que ce soit pour la première fois ou qu'il s'agisse d'une aggravation d'un symptôme préexistant.

###### *Modifications de votre peau*

Des réactions cutanées graves ont été rapportées chez des patients prenant Tafinlar en association avec le tramétinib (fréquence indéterminée). Si vous remarquez l'un des symptômes suivants :

- tâches rouges sur le tronc qui sont circulaires ou en forme de cible avec une vésicule centrale. Peau qui pèle. Ulcérations de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées par de la fièvre et de symptômes grippaux (syndrome de Stevens-Johnson).
- Eruption cutanée étendue, fièvre, et augmentation du volume des ganglions (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse).

➔ **arrêtez ce médicament et contactez immédiatement votre médecin.**

Les patients prenant Tafinlar peuvent fréquemment développer (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10) d'autres types de cancer de la peau appelés *carcinome épidermoïde cutané* ou encore un autre type, appelé *carcinome basocellulaire*. Habituellement, ces lésions de la peau restent localisées et peuvent être retirées chirurgicalement, sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement par Tafinlar.

Certaines personnes traitées par Tafinlar peuvent également constater l'apparition de nouveaux mélanomes qui sont généralement retirés chirurgicalement, sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement par Tafinlar.

Votre médecin examinera votre peau avant que vous ne commenciez votre traitement par Tafinlar, puis tous les mois pendant toute la durée de votre traitement, et enfin 6 mois après l'arrêt du traitement. Ces examens ont pour objectif de détecter l'apparition de tout nouveau cancer de la peau.

Votre médecin procédera également à des examens de votre tête, de votre cou, de votre bouche, de vos ganglions lymphatiques et vous demandera de passer régulièrement des scanners de la région thoracique et abdominale. Vous pouvez également être amené à réaliser des analyses de sang. Ces contrôles ont pour but de détecter un éventuel autre cancer, y compris un carcinome épidermoïde, à l'intérieur de votre corps. Des examens pelvien (pour les femmes) et anale sont également recommandés avant le début et à la fin de votre traitement.

Examinez régulièrement votre peau pendant votre traitement par Tafinlar

Si vous constatez l'un des signes suivants :

- apparition de verrues
  - peau douloureuse ou bosse rougeâtre sur la peau, accompagnée de saignements ou ne cicatrisant pas
  - changement de taille ou de couleur d'un grain de beauté
- ➔ **Informez dès que possible votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère** si vous constatez l'un de ces symptômes, qu'il s'agisse d'une première apparition ou de l'aggravation d'une lésion préexistante.

**Les éruptions cutanées** peuvent survenir au cours du traitement par Tafinlar en association au tramétinib. **Prévenez votre médecin** si vous développez une éruption cutanée pendant la prise de Tafinlar en association au tramétinib.

#### *Problèmes au niveau des yeux*

Les patients prenant Tafinlar seul peuvent peu fréquemment développer (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 100) un problème oculaire appelé uvéite, qui peut endommager votre vision s'il n'est pas traité. Cela peut se développer fréquemment (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10) chez les patients prenant Tafinlar en association avec le tramétinib.

L'uvéite peut se développer rapidement et les symptômes incluent :

- yeux rouges et irrités
  - vision floue
  - douleur au niveau des yeux
  - sensibilité accrue à la lumière
  - vision de taches flottantes devant les yeux
- ➔ **Contactez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère** si vous constatez l'un de ces symptômes.

Tafinlar peut causer des problèmes oculaires lorsqu'il est pris en association au tramétinib. Tramétinib n'est pas recommandé si vous avez déjà eu une obstruction de la veine drainant l'œil (occlusion de la veine de la rétine). Votre médecin peut vous conseiller un examen ophtalmologique avant de prendre Tafinlar en association au tramétinib et pendant votre traitement. Votre médecin peut vous demander d'arrêter le traitement par tramétinib ou d'aller voir un spécialiste, si vous développez des signes et symptômes visuels qui incluent :

- une perte de la vision
  - des yeux rouges et irrités
  - des points colorés dans votre champ de vision
  - des halos (présence de lignes troubles autour des objets)
  - une vision floue
- ➔ **Informez dès que possible votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous ressentez l'un de ces symptômes.**

**Il est très important que vous contactiez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si ces symptômes se développent**, en particulier si votre œil devient rouge et douloureux et que la situation ne s'améliore pas rapidement, afin qu'il/elle vous adresse à un ophtalmologue pour un examen complet de vos yeux.

#### *Affections du système immunitaire*

Si vous présentez plusieurs symptômes en même temps tels que fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques, ecchymoses ou éruption cutanée, informez immédiatement votre médecin. Il peut s'agir des signes d'une maladie dans laquelle le système immunitaire fabrique un trop grand nombre de cellules anti-infectieuses, appelées histiocytes et lymphocytes, qui peuvent provoquer divers symptômes (appelée lymphohistiocytose hémophagocytaire), voir rubrique 2 (fréquence rare).

#### **Effets indésirables éventuels chez les patients traités par Tafinlar seul**

*Les effets indésirables que vous pouvez observer lors de la prise de Tafinlar seul sont les suivants :*

##### *Effets indésirables très fréquents (pouvant concerner plus d'1 personne sur 10)*

- Papillome (un type de cancer de la peau qui n'est habituellement pas dangereux)
- Diminution de l'appétit
- Maux de tête
- Toux
- Envie de vomir (nausées), vomissements
- Diarrhée
- Epaissement de la peau
- Perte inhabituelle de cheveux ou cheveux devenant anormalement fins
- Eruption cutanée
- Rougeur et gonflement au niveau des paumes des mains, des doigts ou des plantes de pieds (voir le paragraphe « Modifications de votre peau » mentionné précédemment dans cette rubrique 4)
- Douleurs articulaires, musculaires ou douleur au niveau des mains ou des pieds
- Fièvre (voir le paragraphe « Fièvre » mentionné précédemment dans cette rubrique 4)
- Manque d'énergie
- Frissons
- Affaiblissement

*Effets indésirables fréquents (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10)*

- Lésions touchant la peau, incluant carcinome épidermoïde cutané (un type de cancer de la peau), des excroissances de type verrues, des excroissances de la peau, des lésions ou des excroissances incontrôlées de la peau (carcinome basocellulaire), une peau sèche, des démangeaisons ou rougeur de la peau, des plaques de peau épaisse, écailleuse ou croûteuse (kératose actinique), des lésions de la peau, rougeur de la peau, augmentation de la sensibilité de la peau au soleil (photosensibilité)
- Constipation
- Syndrome pseudo-grippal

*Effets indésirables fréquents qui peuvent être vus dans vos analyses de sang*

- Faible taux de phosphate dans le sang (hypophosphatémie)
- Augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie)

*Effets indésirables peu fréquents (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 100)*

- Nouveau mélanome
- Réactions allergiques (hypersensibilité)
- Inflammation des yeux (uvéïte, voir le paragraphe « Problèmes au niveau des yeux » mentionné précédemment dans cette rubrique 4)
- Inflammation du pancréas (causant de fortes douleurs abdominales)
- Inflammation de la couche de graisse sous la peau (panniculite)
- Problèmes au niveau des reins, insuffisance rénale
- Inflammation des reins

**Effets indésirables possibles lorsque Tafinlar et trametinib sont pris ensemble**

Lorsque vous prenez Tafinlar et trametinib en association, vous pouvez avoir l'un des effets indésirables indiqués dans les listes ci-dessus, bien que la fréquence puisse changer (augmentation ou diminution).

**En raison de la prise de trametinib** en même temps que Tafinlar, vous pouvez également présenter d'**autres effets indésirables** de la liste ci-dessous.

Prévenez votre médecin dès que possible si vous ressentez l'un de ces symptômes, qu'il s'agisse d'une première apparition ou d'une aggravation.

Veillez également lire la notice de trametinib pour plus d'informations sur les effets indésirables que vous pouvez ressentir avec le trametinib.

Les effets secondaires que vous pouvez ressentir lorsque vous prenez Tafinlar en association au tramétinib sont les suivants :

*Effets indésirables très fréquents (qui peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)*

- Inflammation du nez et de la gorge
- Diminution de l'appétit
- Maux de tête
- Sensation de vertige
- Tension artérielle élevée (hypertension)
- Saignements, pouvant survenir à différents endroits du corps, qui peuvent être légers ou graves (hémorragie)
- Toux
- Mal au ventre
- Constipation
- Diarrhée
- Envie de vomir (nausées), vomissements
- Eruption cutanée, sécheresse de la peau, démangeaisons, rougeur de la peau
- Douleur articulaire, musculaire ou douleur au niveau des mains ou des pieds
- Spasmes musculaires
- Manque d'énergie, sensation de faiblesse
- Frissons
- Gonflement des mains ou des pieds (œdème périphérique)
- Fièvre
- Syndrome pseudo-grippal

*Effets indésirables très fréquents qui peuvent être vus dans vos analyses de sang*

- Des résultats anormaux des tests sanguins liés au foie

*Effets indésirables fréquents (qui peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)*

- Infection urinaire
- Lésions touchant la peau incluant infection de la peau (cellulite), inflammation des follicules pileux de la peau, problèmes au niveau des ongles tels que des changements à la base de l'ongle, douleur de l'ongle, infection et gonflement des cuticules, éruption cutanée avec vésicules purulentes, carcinome épidermoïde cutané (un type de cancer de la peau), papillome (un type de cancer de la peau qui n'est habituellement pas dangereux), des excroissances de type verrues, augmentation de la sensibilité de la peau au soleil (photosensibilité) (voir aussi « Modifications de votre peau » mentionné précédemment dans cette rubrique)
- Déshydratation (faible quantité d'eau ou de liquides corporels)
- Vision floue, troubles de la vision, inflammation de l'œil (uvéite)
- Diminution de l'efficacité de votre cœur pour pomper
- Tension artérielle basse (hypotension)
- Gonflement localisé des tissus
- Essoufflement
- Bouche sèche
- Bouche douloureuse ou plaies buccales (aphtes), inflammation de la muqueuse buccale
- Problèmes de peau qui ressemblent à de l'acné
- Épaississement de la couche externe de la peau (hyperkératose), plaques de peau épaisses, écailleuses ou croûteuses (kératose actinique), gerçure ou craquellement de la peau
- Transpiration abondante, sueurs nocturnes
- Perte inhabituelle de cheveux ou cheveux devenant anormalement fins
- Mains et pieds rouges et douloureux
- Inflammation de la couche de graisse sous la peau (panniculite)
- Inflammation des muqueuses
- Gonflement du visage

*Effets indésirables fréquents qui peuvent être vus dans vos analyses de sang*

- Taux faibles de globules blancs
- Diminution du nombre de globules rouges (anémie), de plaquettes sanguines (cellules qui aident le sang à coaguler), et d'un type de globules blancs (leucopénie)
- Faible taux de sodium (hyponatrémie) ou de phosphate (hypophosphatémie) dans le sang
- Augmentation du taux de sucre dans le sang
- Augmentation du taux de créatine phosphokinase, une enzyme trouvée principalement dans le cœur, le cerveau, et les muscles du squelette
- Augmentation de certaines substances (enzymes) produites par le foie

*Effets indésirables peu fréquents (qui peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)*

- Apparition d'un nouveau cancer de la peau (mélanome)
- Excroissances de la peau
- Réactions allergiques (hypersensibilité)
- Atteintes au niveau des yeux, comme un gonflement dans l'œil provoqué par une fuite de liquide (choriorétinopathie), séparation de la membrane sensible à la lumière à l'arrière de l'œil (la rétine) des couches intérieures (détachement de la rétine) et gonflement autour des yeux.
- Rythme cardiaque inférieur à la normale et/ou diminution du rythme cardiaque
- Inflammation des poumons (pneumopathies)
- Inflammation du pancréas
- Inflammation des intestins (colite)
- Insuffisance rénale
- Inflammation des reins
- Maladie inflammatoire affectant principalement la peau, les poumons, les yeux et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose)

*Effets indésirables rares (qui peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :*

- Un trou (perforation) dans l'estomac ou les intestins

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

- Inflammation du muscle du cœur (myocardite) qui peut entraîner essoufflement, fièvre, palpitations et douleur thoracique
- Peau enflammée et qui pèle (dermatite exfoliative)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Tafinlar**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Tafinlar**

- La substance active est le dabrafenib. Chaque gélule contient du mésylate de dabrafenib correspondant à 50 mg ou 75 mg de dabrafenib.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, dioxyde de silice colloïdale, oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171) et hypromellose (E464). De plus, l'encre noire utilisée pour l'impression des gélules contient de l'oxyde de fer noir (E172), de la gomme laque et du propylène glycol.

### **Comment se présente Tafinlar et contenu de l'emballage extérieur**

Les gélules de Tafinlar 50 mg sont de couleur rouge foncé opaque et portent l'inscription « GS TEW » et « 50 mg ».

Les gélules de Tafinlar 75 mg sont de couleur rose foncé opaque et portent l'inscription « GS LHF » et « 75 mg ».

Les flacons sont en plastique blanc opaque, avec un bouchon fileté en plastique.

Un petit cylindre contenant un dessiccant en gel de silice est également inclus dans le flacon. Le dessiccant doit être conservé à l'intérieur du flacon et ne pas être ingéré.

Les gélules de Tafinlar 50 mg et 75 mg sont disponibles dans des boîtes contenant 28 ou 120 gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

### **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché**

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

### **Fabricant**

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova ulica 57  
1526, Ljubljana  
Slovénie

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova ulica 57  
1000, Ljubljana  
Slovénie

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Allemagne

Glaxo Wellcome, S.A.  
Avda. Extremadura, 3  
09400 Aranda De Duero  
Burgos  
Espagne



Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 555

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

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

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.