

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS ADULTES ATTEINTS D'UN MÉLANOME DE STADE III PORTEUR D'UNE MUTATION BRAF V600 TRAITÉS EN ADJUVANT APRES RÉSECTION COMPLÈTE PAR L'ASSOCIATION TAFINLAR/MEKINIST

**TAFINLAR 75 MG ET 50 MG, GELULE
MEKINIST 2MG ET 0,5 MG, COMPRIME**

JUILLET 2018

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) 143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex E-mail : rtu@ansm.sante.fr	NOVARTIS PHARMA S.A.S. 2 et 4 rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Contact : NOVARTIS PHARMA S.A.S. Tél : 01 55 47 NN NN (à préciser) Fax : 01 55 47 NN NN (à préciser)
--	--

LES RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION

La Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable par l'ANSM (cf Annexe VI : Dispositions législatives et réglementaires de la RTU).

1. L'ASSOCIATION DABRAFENIB/TRAMETINIB

Les médicaments concernés par cette RTU sont :

- Tafinlar® 75 mg, gélule et Tafinlar® 50 mg, gélule
- Mekinist® 2 mg, comprimé et Mekinist® 0,5 mg

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.

Le trametinib est un inhibiteur allostérique, réversible et hautement sélectif de l'activation du signal régulé par MEK 1 (mitogen activated extracellular signal regulated kinase 1) et MEK2 et de l'activité des kinases. Les protéines MEK sont des composants de la voie régulée par la kinase ERK (extracellular signal related kinase). Ainsi, le trametinib et le 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 xénogreffes de mélanome BRAF V600 mutées.

Dans le cadre de leurs AMM :

- Tafinlar® est indiqué :
 - en monothérapie ou en association au trametinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.
 - en association au trametinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600.
- Mekinist® est indiqué :
 - en monothérapie ou en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. Le trametinib en monothérapie n'a pas démontré d'activité clinique chez les patients dont la maladie a progressé au cours d'un traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF.
 - en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600.

Les indications précises des spécialités concernées (Tafinlar® et Mekinist®) dans le cadre de leur AMM sont consultables dans la base de données publique du médicament : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Dans le cadre de leurs AMM, Tafinlar® et Mekinist® sont soumis à une prescription hospitalière et la prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en oncologie. L'utilisation de Tafinlar® et celle de Mekinist® nécessitent une surveillance particulière pendant le traitement.

2. L'ASSOCIATION DABRAFENIB/TRAMETINIB DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT DES PATIENTS ATTEINTS D'UN MELANOME DE STADE III

A l'exception de l'indication et de la durée de traitement, les modalités d'utilisation de Tafinlar® et Mekinist® dans le cadre de cette RTU sont identiques à celles de leurs AMM existantes, notamment les posologies et leurs adaptations, les modalités d'administration, les contre-indications, les modalités de surveillance du patient (à l'initiation et pendant le traitement) les interactions avec d'autres médicaments et l'alimentation ; les effets indésirables attendus sont également comparables. Il est donc impératif que le médecin prescrivant l'association de traitement Tafinlar®/Mekinist® dans le cadre de cette RTU prenne connaissance des RCP correspondants aux AMM de Tafinlar® et Mekinist® (consultables dans la base de données publique du médicament : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>)

Indication de la RTU

Traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.

Posologie et mode d'administration

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

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

Adaptations posologiques

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

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

Le traitement par dabrafenib doit être interrompu si la température corporelle du patient est $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ et les signes ou symptômes d'une infection devront être recherchés (voir le RCP de Tafinlar® pour plus d'informations).

Tableau 1 Recommandations relatives à la réduction des doses

Paliers de dose	Posologie de dabrafenib Utilisé en monothérapie ou en association au trametinib	Posologie de trametinib* Uniquement lorsqu'il est utilisé en association au dabrafenib
Dose initiale	150 mg 2 fois par jour	2 mg 1 fois par jour
1 ^{ère} réduction de dose	100 mg 2 fois par jour	1,5 mg 1 fois par jour
2 ^{nde} réduction de dose	75 mg 2 fois par jour	1 mg 1 fois par jour
3 ^{ème} réduction de dose (seulement pour l'association)	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.		

Tableau 2 Schéma d'adaptation posologique en fonction du grade de tout évènement indésirable (EI)

Grade (CTC-AE)*	Recommandations de modifications de posologie du dabrafenib et du 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 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 évènements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) v4.0).	

Lorsque les effets indésirables d'un patient sont bien pris en charge, une ré-augmentation de dose peut être envisagée, en respectant les paliers utilisés au moment de la réduction de la dose.

La posologie de dabrafenib ne doit pas excéder 150 mg deux fois par jour.

La posologie de trametinib ne doit pas excéder 2 mg une fois par jour.

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

Pour plus d'informations concernant les adaptations posologiques du dabrafenib et du trametinib, veuillez-vous référer aux RCP de Tafinlar® et Mekinist®.

Durée du traitement

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 avant.

Conditions de prescription et de délivrance

Dans le cadre de cette RTU, Tafinlar® et Mekinist® sont également soumis à une prescription hospitalière et la prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en oncologie.

ANNEXES

Annexe I : Modalités de suivi des patients et recueil des données

Annexe II : Fiches de suivi fiche d'initiation (Annexe II.1)

 fiche de suivi (Annexe II.2)

 fiche d'arrêt de traitement (Annexe II.3)

Annexe III : Argumentaire

Annexe IV : Note d'information à l'attention des patients

Annexe V : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables

Annexe VI : Dispositions législatives et réglementaires relatives à la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

ANNEXE I

1. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES DANS LE CADRE DE LA RTU

Afin d'assurer le suivi des patients et de colliger les données prévues par le protocole de la RTU, des fiches d'initiation, de suivi et d'arrêt de traitement devront être remplies et adressées au laboratoire (cf Annexe II).

Les patients qui auraient débuté le traitement par l'association Tafinlar®/Mekinist® dans l'indication visée par la RTU avant son entrée en vigueur doivent également être suivis dans le cadre de la RTU.

Visite d'initiation :

Lors de cette visite, le médecin prescripteur :

- vérifie que le patient répond aux critères de prescription de l'association Tafinlar®/Mekinist® dans le cadre de cette RTU ;
- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement par Tafinlar®/Mekinist® (se référer aux RCP consultables dans la base de données publique du médicament : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) ;
- vérifie les précautions d'emploi et les mises en garde conformément aux RCP de Tafinlar® et Mekinist® et notamment évalue la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), mesure la pression artérielle ;
- informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, des conditions de prise en charge par l'assurance maladie et s'assure de la bonne compréhension de ces informations ;
- remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée) la note d'information destinée au patient (cf. Annexe IV) .
- informe, si possible, le médecin traitant du patient ;
- remplit la fiche d'initiation du traitement ;
- porte sur l'ordonnance la mention « Prescription sous RTU »
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

Visite de suivi

A la suite de l'initiation du traitement par l'association Tafinlar® et Mekinist®, les visites de suivi ont lieu tous les 3 mois pendant la durée du traitement. Lors de la visite de suivi, le prescripteur :

- applique les modalités de surveillance pendant le traitement conformément aux RCP de Tafinlar® et Mekinist® ;
- complète la fiche de suivi du traitement ;
- complète la fiche d'arrêt de traitement le cas échéant ;

En cas de survenue d'effets indésirables ou d'une grossesse, le prescripteur le déclare dès que possible (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en Annexe V) mentionnant que le patient est traité dans le cadre de la RTU.

Arrêt de traitement

Au bout de 12 mois de traitement, le prescripteur complète la fiche d'arrêt de traitement en plus de la fiche de suivi.

En cas d'arrêt de traitement avant la fin des 12 mois de traitement prévu, le prescripteur le déclarera en complétant la fiche d'arrêt de traitement.

En cas d'arrêt de traitement lié à la survenue d'un effet indésirable, une déclaration d'effet indésirable devra être également remplie (cf modalités de déclaration des effets indésirables en Annexe V).

2. MODALITES DE RECUEIL ET EXPLOITATION DES DONNEES

Les données des patients suivis dans le cadre de la présente RTU sont saisies par le médecin prescripteur dans les fiches prévues à cet effet (cf. Annexe II) et adressées au laboratoire.

La saisie des données des fiches d'initiation, de suivi et d'arrêt de traitement des patients par les professionnels de santé est requise.

Les données sont analysées et feront l'objet de rapports périodiques semestriels élaborés par le laboratoire et transmis à l'ANSM. Un résumé de ces rapports est diffusé par l'ANSM sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.

Les modalités de recueil et de traitement des données à caractère personnel dans le cadre de la présente RTU répondent aux conditions fixées par l'autorisation unique AU-041 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Tout patient peut exercer son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données qui le concernent auprès de son médecin prescripteur. Si le patient exerce son droit d'opposition au traitement de ses données personnelles, la prescription ne s'inscrit pas dans le cadre de la RTU mais sous la responsabilité unique du médecin.

ANNEXE II

Fiches de suivi :

- fiche d'initiation (Annexe II.1)
- fiche de suivi (Annexe II.2)
- fiche d'arrêt de traitement (Annexe II.3)

Annexe II.1

Fiche d'initiation de traitement

Avant d'initier le traitement :

Veillez-vous référer aux RCP correspondants aux AMM de Tafinlar® et Mekinist®.

Pour rappel, avant l'instauration du traitement, la FEVG (fraction d'éjection du ventricule gauche) doit être évaluée et la pression artérielle mesurée chez tous les patients.

Selon le profil du patient, d'autres évaluations et examens peuvent être nécessaires conformément aux RCP de Tafinlar® et Mekinist® (consultables dans la base de données publique du médicament : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

Cas particuliers des patients ayant démarré un traitement par l'association Tafinlar®/Mekinist® avant l'entrée en vigueur de la RTU :

Afin de pouvoir exploiter et analyser les données collectées lors du suivi, veuillez :

- compléter cette fiche avec les informations de votre patient à l'initiation du traitement par l'association Tafinlar®/Mekinist®.
- compléter ensuite la fiche de suivi correspondant au suivi actuel de votre patient (sans compléter les fiches de suivi précédentes).

Tafinlar® 75 mg et 50 mg Mekinist® 2 mg et 0,5 mg Recommandation Temporaire d'Utilisation : Traitement adjuvant du mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600 après résection complète	
FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT	Page 1/2

IDENTIFICATION DU MEDECIN PRESCRIPTEUR

Nom du médecin prescripteur :

Hôpital :

Spécialité :

Tél : Fax :

Adresse email :

Signature du prescripteur

VISITE

Date de la visite | | | | | | | | (JJ/MM/AAAA)

IDENTIFICATION DU PATIENT

Initiales patient : | | - Nom | | - Prénom Date de naissance : | | | | | | | | (MM/AAAA)

Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin

Réservé à Novartis Pharma S.A.S.

N° de patient : | | | | |

N° de centre : | | | | |

CARACTERISTIQUES DU PATIENT ET CRITERES D'ELIGIBILITE DE LA RTU
--

Stade du mélanome cutané ☐ IIIA ☐ IIIB ☐ IIIC ☐ IIID

Présence de la mutation BRAF V600 ☐ V600E ☐ V600K ☐ autres mutations BRAF V600

Résection complète du mélanome primitif Date : | | | | | | | | (JJ/MM/AAAA)

Tafinlar® 75 mg et 50 mg Mekinist® 2 mg et 0,5 mg Recommandation Temporaire d'Utilisation : Traitement adjuvant du mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600 après résection complète	
FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT	Page 2/2

INITIATION DU TRAITEMENT
--

Rappel sur la posologie d'initiation :

- Tafinlar : 150 mg/jour deux fois par jour
- Mekinist : 2 mg une fois par jour
- Date de prescription : (JJ/MM/AAAA)
- Si prescription avant l'entrée du patient dans la RTU, date de première prise du traitement :

(JJ/MM/AAAA)
☐ Non Applicable

Merci de bien vouloir adresser cette fiche par fax au XXXXXX (à préciser)

RETOUR DE NOVARTIS S.A.S. PHARMA VERS LE MEDECIN PRESCRIPTEUR

Nous vous remercions de nous avoir adressé la fiche d'initiation du traitement de votre patient

Votre patient sera suivi dans le cadre de la RTU avec le n° suivant

N° de patient :

N° de centre :

Merci de reporter ces numéros dans les fiches de suivi et d'archiver cette fiche dans le dossier médical du patient

Annexe II.2

Fiche de suivi du traitement

Veillez-vous référer aux RCP correspondants aux AMM de Tafinlar® et Mekinist® pour la surveillance des patients pendant le traitement.

La fiche de suivi est à compléter et envoyer tous les 3 mois après l'initiation du traitement (M3, M6, M9 et M12).

En cas d'arrêt définitif du traitement, qu'il soit prématuré ou intervenant au bout de 12 mois,

Compléter :

- la **Fiche de suivi de traitement** (Annexe II.2) correspondante

ET

- la **Fiche d'arrêt définitif** (Annexe II.3)

En cas de survenue d'effets indésirables ou d'une grossesse, le prescripteur le déclare dès que possible (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en Annexe V) mentionnant que le patient est traité dans le cadre de la RTU

Tafinlar® 75 mg et 50 mg Mekinist® 2 mg et 0,5 mg Recommandation Temporaire d'Utilisation : Traitement adjuvant du mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600 après résection complète	
FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT	Page 1/3

IDENTIFICATION DU MEDECIN PRESCRIPTEUR

Nom du médecin prescripteur :

Hôpital :

Spécialité :

Tél : Fax :

Adresse email :

Signature du prescripteur

IDENTIFICATION DU PATIENT

Initiales patient : - Nom - Prénom

Date de naissance : (MM/AAAA)

Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin

Ce numéro vous a été communiqué par Novartis lors de la réception de la fiche d'initiation

N° de patient :

N° de centre :

VISITE DE SUIVI

☐ Mois 3 Préciser la date de début de traitement : (JJ/MM/AAAA)

☐ Mois 6 ☐ Mois 9 ☐ Mois 12 (fin de traitement, compléter également la fiche d'arrêt de traitement)

Date de la visite de suivi (JJ/MM/AAAA)

EFFICACITE DU TRAITEMENT

Un examen clinique et/ou radiologique a-t-il été réalisé depuis la visite précédente ?

☐ oui

Examen clinique ☐ Examen radiologique ☐

☐ non

Tafinlar® 75 mg et 50 mg Mekinist® 2 mg et 0,5 mg Recommandation Temporaire d'Utilisation : Traitement adjuvant du mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600 après résection complète	
FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT	Page 2/3

Y a-t-il une récurrence de la maladie ?

☐ oui* ☐ non

Date de la récurrence | | | | | | | | | | (JJ/MM/AAAA)

**Si oui, veuillez compléter la « Fiche d'arrêt définitif de traitement » et veuillez procéder à la déclaration de cet effet (cf modalités annexe V)*

TRAITEMENT

La posologie du traitement a-t-elle été modifiée depuis la dernière visite ? ☐ Oui* ☐ Non

Si oui, veuillez compléter le tableau ci-dessous

Date de la modification de dose	Posologie modifiée
20	Tafinlar® mg/jour ou ☐ non modifiée Mekinist® mg/jour ou ☐ non modifiée
20	Tafinlar® mg/jour ou ☐ non modifiée Mekinist® mg/jour ou ☐ non modifiée
20	Tafinlar® mg/jour ou ☐ non modifiée Mekinist® mg/jour ou ☐ non modifiée

***Si la modification de la dose est due à l'apparition d'un effet indésirable, veuillez procéder à la déclaration de cet effet (cf modalités Annexe V)**

Annexe II.3
Fiche d'arrêt définitif du traitement

Veillez remplir cette fiche :

- . à la fin des 12 mois de traitement (M12)
- . en cas d'arrêt définitif du traitement par Tafinlar®/Mekinist® avant la fin des 12 mois de traitement

Tafinlar 75 mg et 50 mg Mekinist 2 mg et 0,5 mg Recommandation Temporaire d'Utilisation : Traitement adjuvant du mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600 après résection complète	
FICHE D'ARRET DEFINITIF DU TRAITEMENT	Page 1/2

IDENTIFICATION DU PRESCRIPTEUR

Nom du médecin prescripteur :

Hôpital :

Spécialité :

Tél : Fax :

Adresse email :

Signature du prescripteur

IDENTIFICATION DU PATIENT

Initiales patient : - Nom - Prénom

Date de naissance : (MM/AAAA)

Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin

Ce numéro vous a été communiqué par Novartis lors de la réception de la fiche d'initiation

N° de patient :

N° de centre :

INFORMATIONS CONCERNANT L'ARRET DU TRAITEMENT
--

Dernière prise du traitement Tafinlar/Mekinist le : (JJ/MM/AAAA)

📌 **Raison principale** (une seule réponse possible) :

- ☐ Fin du traitement (12 mois)
- ☐ Récidive de la maladie*
- ☐ Souhait du patient d'interrompre le traitement
- ☐ Patient non observant
- ☐ Effet indésirable suspecté d'être lié au traitement*
- ☐ Décès* :

- Préciser la date : (JJ/MM/AAAA)

- Décès suspecté d'être lié au traitement par Tafinlar/Mekinist : ☐ oui ☐ non

Tafinlar 75 mg et 50 mg Mekinist 2 mg et 0,5 mg Recommandation Temporaire d'Utilisation : Traitement adjuvant du mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600 après résection complète	
FICHE D'ARRET DEFINITIF DU TRAITEMENT	Page 2/2

☐ Grossesse*

☐ Patient perdu de vue

☐ Autre raison

***Veuillez procéder à la déclaration de cet effet (cf modalités Annexe V)**

Merci de bien vouloir adresser cette fiche par fax à XXXXXX (à préciser)

ANNEXE III

ARGUMENTAIRE

L'efficacité et la tolérance de l'association Tafinlar® + Mekinist® (dabrafenib+ trametinib) dans le traitement adjuvant des mélanomes BRAFV600 mutés à haut risque de récurrence ont été évaluées au cours d'une étude de phase III, l'étude COMBI-AD (BRF115532)¹.

L'étude COMBI-AD est multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, et évalue l'efficacité de l'association dabrafenib + trametinib chez des patients adultes présentant un mélanome cutané de stade III (stades IIIA avec des métastases ganglionnaires >1mm, IIIB, ou IIIC), porteur d'une mutation BRAF V600E/K, ayant été complètement résectionné.

L'étude COMBI-AD a démontré l'efficacité de l'association dabrafenib + trametinib par rapport à l'absence de traitement adjuvant avec :

- o une réduction statistiquement significative du risque de récurrence ou de décès de 53% par rapport au placebo (HR=0,47 ; IC95[0,39 ; 0,58] ; p<0,00001).
- o un taux de récurrence à 1 an de seulement 12% par rapport à 44% dans le groupe placebo, démontrant l'efficacité de ce traitement pour empêcher les récurrences précoces et justifiant la durée de traitement de 1 an ;
- o un gain important en termes de survie globale par rapport au placebo, avec un risque de décès réduit de moitié (HR=0,57 ; IC95[0,42 ; 0,79] ; p=0,0006), lors de la première analyse intermédiaire ;
- o un gain important de près de 50%, sur la réduction du risque de développement de métastases à distance par rapport au placebo (HR=0,51 ; IC95[0,40 ; 0,65]) ;
- o l'atteinte de ces bénéfices cliniques sans impact négatif sur la qualité de vie du patient. Ce dernier critère est particulièrement important dans le cadre d'un traitement adjuvant dans la mesure où les patients sont le plus souvent dans un bon état général à ce stade de la maladie.

En termes de tolérance, le profil de l'association dabrafenib + trametinib dans le traitement adjuvant du mélanome cutané de stade III est similaire au profil de tolérance connu pour les deux molécules utilisées en association dans les autres indications de leurs AMM. Toutefois, la proportion de patient ayant arrêté définitivement le traitement suite à la survenue d'un EI dans l'étude COMBI-AD était plus élevée que ce qui avait été observé dans les études menées dans leurs autres indications de dabrafenib + trametinib (mélanome non résectionnable ou métastatique, CBNPC avancé muté BRAF V600). Cependant, la majorité des patients de COMBI-AD ont complété les 12 mois de traitement avec une médiane de dose de dabrafenib et de trametinib proche de la dose prévue dans le protocole de l'étude et, malgré les arrêts de traitement, l'association a permis d'obtenir une quantité d'effet importante comparé au placebo sur tous les critères d'efficacité. En outre, les données de pharmacovigilance n'ont identifié aucun nouveau signal de tolérance avec l'association dabrafenib + trametinib et n'ont engendré aucune modification majeure du RCP.

¹Long GV, Hauschild A, Santinami M et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1813-1823.

ANNEXE IV

Note d'information destinée au patient

A remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) DE TAFINLAR®/MEKINIST®

Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci est donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

Votre médecin vous a proposé un traitement par Tafinlar® et Mekinist® dans le cadre d'une RTU.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter en toute connaissance de cause le traitement qui vous est proposé. Elle comprend :

- des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)
- des informations sur les médicaments (notice destinée au patient)
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1) Informations générales sur les RTU

La RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

Dans ce cadre, l'association Tafinlar®/Mekinist® est disponible pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.

L'utilisation de cette association de médicaments et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les données concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et feront l'objet de rapports périodiques à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation des médicaments Tafinlar® et Mekinist® en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Besançon. Un résumé de ces rapports sera publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité et protection de vos données personnelles

Dans le cadre de ce protocole, votre médecin recueillera des informations concernant votre maladie et votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront pseudo-anonymisées avant toute exploitation ; cela signifie que vous ne serez identifié que par la première lettre de votre nom et de votre prénom ainsi que par vos mois et année de naissance.

Ces données confidentielles seront transmises à Novartis Pharma S.A.S (et ses éventuels prestataires agissant sous sa responsabilité), et feront l'objet d'un traitement informatisé conformément aux règles de sécurité et confidentialités imposées par la réglementation.

Seules les données nécessaires et requise par le protocole de la RTU seront collectées et transmises à Novartis Pharma S.A.S par votre médecin.

Novartis Pharma S.A.S s'engage à respecter les exigences réglementaires de la loi informatique et libertés et de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et du règlement européen 2016/679 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données. Le traitement de vos données personnelles sera de plus réalisé dans le strict respect de l'Autorisation Unique 41 prise par Novartis Pharma S.A.S auprès de la CNIL.

Vos données pseudo-anonymisées pourront donc être transmises à des destinataires ou prestataires habilités situés en France ou dans des pays autres que la France et/ou en dehors de l'Union Européenne notamment à des fins d'hébergement, de gestion administrative ou d'analyse statistique des résultats de la RTU, soit dans un pays disposant d'un niveau de protection adéquat (notamment la Suisse), soit sur la base des règles internes d'entreprise du groupe Novartis ou de clauses contractuelles types approuvées par la Commission Européenne.

Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux Autorités de Santé françaises ou étrangères, ainsi qu'à d'autres entités de Novartis Pharma. Cependant, Novartis Pharma, qui est propriétaire des données et qui en contrôlera l'utilisation, prendra toutes les mesures nécessaires pour en assurer la protection. Dans le futur, Novartis Pharma pourra être amené à transférer ou partager ses droits de propriété sur cette étude à une autre société. Dans un tel cas, vos données personnelles seront transférées au nouveau propriétaire.

Conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, ainsi que du règlement européen 2016/679 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Ces droits s'exercent auprès de votre médecin, mais vous pouvez aussi, pour les données collectées dans le cadre de cette étude, solliciter le délégué à la protection des données de Novartis.

Pour votre information, le délégué à la protection des données de Novartis peut être contacté à l'adresse : global.privacy_office@novartis.com.

Vous pouvez également saisir la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), autorité Française de protection des données personnelles (<https://www.cnil.fr>).

2) Informations sur Tafinlar® et Mekinist®

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient. Elle est également consultable au sein de la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

Il est indispensable que vous les lisiez attentivement. En effet, ces notices contiennent des informations importantes pour votre traitement et vous devez les montrer ainsi que la présente note d'information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

Les spécialités Tafinlar® et Mekinist® disposent d'une AMM pour le traitement d'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. L'association Tafinlar®/Mekinist® 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. Ces médicaments ciblent les protéines produites par ce gène muté et ralentissent voire arrêtent la progression de votre cancer.

L'objet de cette RTU est de vous permettre de bénéficier de façon précoce de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous seront collectés. L'ensemble des données sera analysé (cf. Confidentialité et protection de vos données personnelles).

Posologie

La dose de Tafenlar®, en association au Mekinist®, est de deux gélules de 75 mg deux fois par jour (ce qui correspond à une dose journalière de 300 mg).

La dose de Mekinist®, utilisé en association au Tafenlar®, est de 2 mg une fois par jour.

Votre médecin peut néanmoins décider de poursuivre votre traitement à une dose plus faible de Tafenlar® et/ou Mekinist® en cas de survenue d'effets indésirables.

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice. Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ces médicaments (en précisant que vous êtes pris en charge dans le cadre de la RTU) directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement patients disponible sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

ANNEXE V

Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables et de déclaration d'exposition au cours de la grossesse

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peuvent déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle.

Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV toute exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable).

La prescription de Tabinlar® et Mekinist® dans le cadre de la RTU doit être précisée.

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable est rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient en utilisant le formulaire d'effet indésirable correspondant. Les coordonnées des centres régionaux de Pharmacovigilance sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM (rubrique Déclarer un effet indésirable).

En cas d'exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable, contacter le CRPV dont vous dépendez géographiquement pour la déclaration.

ANNEXE VI

Dispositions législatives et réglementaires relatives à la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Généralités

L'article L.5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une RTU autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription dans le cadre d'une RTU en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le prescripteur peut en effet recourir au médicament dans le cadre de la RTU pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire de l'association Tafinlar®/Mekinist® dans le cadre de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à cette RTU et notamment :

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, en lui remettant la note d'information (cf. Annexe IV),
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « prescription sous RTU »,
- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi.

Protocole de suivi

Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration des médicaments ainsi que les modalités de surveillance des patients traités (Annexe I).

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi et les conditions réelles d'utilisation du médicament (Annexe I)

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

- Une fiche d'initiation du traitement, une fiche de suivi de traitement et une fiche d'arrêt de traitement dans le cadre de la RTU (cf Annexe II).
- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de l'association Tafinlar®/Mekinist® dans le cadre de la RTU (cf Annexe III).
- Une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation de ces médicaments dans le cadre de la RTU (cf. Annexe IV). Le patient peut également consulter la notice annexée à l'AMM,

présente dans les boîtes et également consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>

- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables, (cf. Annexe V).

Le protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique activités, RTU) Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés par le laboratoire.

Exploitation des données :

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU sont recueillies et analysées par le laboratoire concerné et des rapports de synthèse sont transmis semestriellement à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de TAFINLAR® et MEKINIST® en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Besançon. Les données seront collectées et envoyées jusqu'à la fin de traitement du dernier patient inclus dans le cadre de la RTU.

Les données collectées par le laboratoire concernent notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans l'indication de la RTU en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Les données de sécurité (données de pharmacovigilance) seront directement envoyées au réseau des CRPV.

Un résumé de ces rapports est diffusé par l'ANSM sur son site Internet : www.ansm.sante.fr