



## Critères d'inclusion

- ◆ Consentement daté et signé, âgé de 18 ans ou plus au moment de la signature du consentement,
- ◆ Mélanome cutané avancé non résecable (stade IIIc) ou métastatique à distance (stade IV) confirmé histologiquement et porteur de la mutation BRAF V600E/K,
- ◆ Non éligible à toute autre étude clinique en cours évaluant un traitement du mélanome métastatique ou, s'il est éligible, géographiquement trop éloigné d'un centre investigateur participant à cette étude de sorte que la présence aux visites fréquentes sur site n'est pas réalisable,
- ◆ N'ayant pas participé aux études suivantes dont GSK est le promoteur (COMBI-v MEK116513, COMBI-d MEK115306, COMBI-AD BR115532) avant la participation à cette étude d'accès en ouvert,
- ◆ Capable d'avaler et de retenir le traitement oral,
- ◆ Pour les patients atteints de métastases cérébrales actives : le patient ne doit pas nécessiter ou doit être inéligible à un traitement local dans l'immédiat,
- ◆ Indice de performance ECOG compris entre 0 et 2, et état clinique stable
- ◆ Ne nécessitant pas d'autre traitement anticancéreux au cours de cette étude d'accès en ouvert (à l'exception de dabrafenib s'il est en association avec trametinib),
- ◆ Ne nécessitant pas d'autre traitement concomitant interdit
- ◆ Ne présentant pas de pathologie, d'examen clinique, ou des résultats d'analyses biologiques anormaux qui, selon l'investigateur et/ou le référent médical GSK pourraient faire prendre un risque élevé d'effet indésirable au patient,

◆ Lorsqu'applicable, les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode contraceptive. Ces patientes doivent avoir un test de grossesse sérique négatif dans les 7 jours avant la première prise de trametinib, de préférence le plus proche possible de la première prise, et doivent accepter d'utiliser une méthode contraceptive adéquate (telle que définie dans le protocole en section 5.1) depuis la réalisation du test de grossesse, pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement,

◆ Patient affilié ou bénéficiaire de la sécurité sociale.

## Critères d'exclusion

◆ Patient ayant reçu un traitement antérieur par inhibiteur de BRAF ou de MEK.

*Note : cependant, les patients peuvent être éligibles dans les cas suivants :*

- ☐ Patient dont la tumeur n'a pas progressé cliniquement ni radiologiquement. Ces patients sont éligibles pour recevoir :
  - trametinib en association au dabrafenib
    - en cas d'effet indésirable lié au BRAF ou au MEK inhibiteur reçu antérieurement (autre que trametinib et dabrafenib), et sans réaction croisée anticipée
    - ou en cas d'indication médicale si l'investigateur le juge cliniquement approprié
  - trametinib en monothérapie si le patient a bénéficié d'un traitement par BRAF inhibiteur sans progression mais n'a pu le poursuivre pour des raisons de tolérance.
- ☐ Les patients ayant présenté des critères de progression de la maladie pourront être éligibles au traitement par trametinib en association à dabrafenib si :
  - la progression survient après au moins 6 mois de bénéfice clinique (réponse ou stabilisation) sous monothérapie et si la progression est limitée sur le plan radiologique en l'absence de signes et symptômes cliniques de progression
  - et absence d'évènement indésirable de grade 4 lié au traitement ni d'évènement indésirable grave dans les 4 dernières semaines de traitement,

◆ Un traitement simultané par un autre anticancéreux systémique n'est pas autorisé (à l'exception du dabrafenib s'il est en association avec le trametinib).

◆ Présence de cancers autres que le mélanome dans l'année précédant l'inclusion dans cette étude d'accès ou tout cancer ayant une mutation RAS confirmée. Les patients présentant un antécédent de cancer cutané, autre qu'un mélanome, totalement réséqué ou un carcinome in situ traité avec succès sont éligibles.

◆ Réaction d'hypersensibilité immédiate ou retardée ou idiosyncrasie connue à des médicaments chimiquement proches de trametinib ou dabrafenib, à leurs excipients, ou au dimethylsulfoxyde (DMSO)

◆ Présence ou risque d'occlusion veineuse rétinienne (OVR) ou de chorioretinopathie séreuse centrale (CSR),

- ◆ Présence de risque cardiovasculaire tel que :
  - Fraction Ejection Ventriculaire Gauche < limite inférieure de la valeur normale
  - Intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque en utilisant la formule de Bazett  $\geq 480$  msec.
  - Arythmie non contrôlée cliniquement significative.
  - Syndrome coronarien aigu (y compris infarctus du myocarde ou angor instable)
  - Insuffisance cardiaque congestive de classe  $\geq$  II selon le système de classification