

**MÉDICAMENTS CIBLANT
BRAF EN MONOTHÉRAPIE :
VÉMURAFÉNIB, DABRAFÉNIB
MÉDICAMENTS CIBLANT BRAF
OU MEK EN ASSOCIATION :
VÉMURAFÉNIB + COBIMÉTINIB,
DABRAFÉNIB + TRAMÉTINIB**

/Anticancéreux par voie orale : informer,
prévenir et gérer leurs effets indésirables



Les molécules concernées par ces recommandations sont les inhibiteurs de protéine kinase (IPK) ciblant BRAF utilisés soit en monothérapie (**dabrafénib** et **vémurafénib**) soit en association à un inhibiteur de protéine kinase ciblant MEK (**dabrafénib** + **tramétinib** et **vémurafénib** + **cobimétinib**).

Ces médicaments sont utilisés dans le traitement des mélanomes métastatiques avec mutations BRAF.

MODALITÉS D'ADMINISTRATION

Vémurafénib

- Traitement en deux prises par jour, tous les jours.
- À prendre avec ou sans nourriture en évitant les prises systématiquement à jeun.

Si une dose est omise, elle peut être prise jusqu'à 4 heures avant la dose suivante. En cas de vomissement suite à l'administration, ne pas prendre de dose supplémentaire.

Cobimétinib

- Traitement en une prise par jour, tous les jours.
- À prendre avec ou sans nourriture.

Si une dose est omise, elle peut être prise jusqu'à 12 heures avant la dose suivante. En cas de vomissement suite à l'administration, ne pas prendre de dose supplémentaire.

Dabrafénib

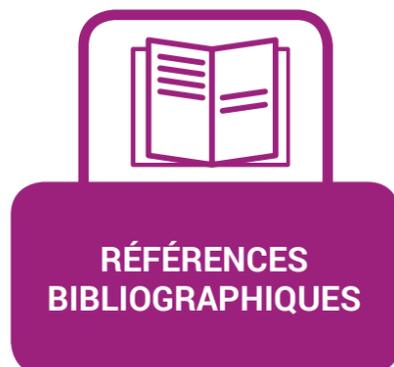
- Traitement en deux prises par jour, tous les jours.
- À prendre au moins 1 heure avant ou au moins 2 heures après un repas, avec un intervalle d'environ 12 heures entre les doses, aux mêmes heures.
- Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau.

Si une dose est omise, elle ne doit pas être prise s'il reste moins de 6 heures avant la prise suivante.

Tramétinib

- Traitement en une prise par jour, tous les jours.
- À prendre au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas, approximativement à la même heure chaque jour.
- À prendre avec un grand verre d'eau.

Si une dose de tramétinib est oubliée, ne pas prendre la dose s'il reste moins de 12 heures avant la prise suivante. Si le patient vomit après avoir pris son traitement par tramétinib, le patient ne doit pas reprendre sa dose mais attendre la prochaine prise.





LIAISON VILLE – HÔPITAL



LIAISON AVEC LES PROFESSIONNELS DE PREMIER RECOURS

Il est recommandé qu'à l'instauration du traitement, le service de cancérologie référent ou de spécialité prenant en charge des cancers communique au patient et aux professionnels de santé de ville qui le suivent (médecin traitant et pharmacien d'officine) les contacts à joindre (et leurs coordonnées) durant les jours ouvrables et durant les périodes de garde.

Il est recommandé que les résultats des bilans qui ont été réalisés à l'hôpital lors de l'instauration du traitement ainsi que la fréquence des examens à réaliser pour la détection précoce des effets indésirables soient communiqués par le service de cancérologie ou de spécialité référent au patient et à son médecin traitant.

LIAISON AVEC LES AUTRES PROFESSIONNELS

Il est recommandé que les médecins prenant en charge le patient pour d'autres pathologies que son cancer (notamment le cardiologue et l'ophtalmologiste) soient informés que celui-ci reçoit un IPK ciblant BRAF et/ou MEK.

Compte tenu du profil de tolérance de ces médicaments, il est possible que le patient ait besoin :

- d'une consultation (ou avis) en ophtalmologie ;
- d'une consultation (ou avis) en cardiologie ;
- d'une consultation (ou avis) dermatologique ;
- d'une consultation (ou avis) pneumologique ;
- de soins de pédicure ;
- d'une prothèse capillaire ou d'une perruque ;
- de bénéficier d'un programme d'activité physique adaptée (APA).

Il est recommandé que ces besoins soient anticipés.





INFORMATIONS À DONNER AUX PATIENTS



D'une manière générale, les informations à donner aux patients vis-à-vis des effets indésirables sont

d'abord délivrées par l'équipe hospitalière et ensuite relayées par l'ensemble des professionnels de santé.

- 1** INFORMATIONS GÉNÉRALES
- 2** CE QUI PEUT GÊNER LE PATIENT
- 3** CE QUE PEUT FAIRE LE PATIENT : AUTO-SURVEILLANCE ET PRÉVENTION
- 4** CE QUE DOIT SIGNALER SANS DÉLAI LE PATIENT À SON MÉDECIN
- 5** INFORMATIONS DES PATIENTES VIS-À-VIS D'UN DÉSIR DE GROSSESSE





1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

Les patients doivent être informés qu'une mauvaise adhésion peut nuire à l'efficacité de leur traitement. Afin de favoriser la compréhension et l'adhésion, des outils tels qu'un « plan de prise » ou un « carnet de suivi » peuvent être remis au patient.

D'une façon générale, il est essentiel de prodiguer des conseils au patient (et à son entourage) quant aux modalités de prises. Pour ces produits, une attention particulière doit aussi être portée, et les consignes rappelées quant aux conditions de conservation, aux précautions à prendre pour la manipulation des anticancéreux ainsi que pour l'élimination des médicaments non utilisés.

Du fait des interactions médicamenteuses potentielles, l'automédication n'est pas recommandée ; l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement (*cf.* Interactions médicamenteuses).

En cas d'effet indésirable, il est nécessaire de réaliser une déclaration auprès du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique. Les patients peuvent déclarer eux-mêmes cet effet indésirable auprès de l'ANSM (ansm.sante.fr ; rubrique « Déclarer un effet indésirable »).





2 CE QUI PEUT GÊNER LES PATIENTS

Les patients doivent être informés de la survenue éventuelle d'effets indésirables, parfois graves, pouvant altérer leur qualité de vie et leur quotidien afin qu'ils puissent s'y préparer, notamment :

- troubles ophtalmiques ;
- éruptions cutanées, sécheresse de la peau et prurit, érythèmes solaires (photosensibilité), fissures, syndrome mains-pieds, tumeurs cutanées (bénignes ou malignes) ;
- alopecie ou modification de la texture des cheveux ;
- troubles digestifs ;
- arthralgies et myalgies ;
- fièvre (notamment sous dabrafénib) ;
- fatigue.

3 CE QUE PEUT FAIRE LE PATIENT : AUTO-SURVEILLANCE ET PRÉVENTION

Les patients doivent être avertis de la nécessité d'éviter l'exposition aux rayonnements UVA lors du traitement par anti-BRAF (photosensibilisation). Il faut leur préciser que les UVA ne sont pas stoppés par les vitres. Il est recommandé d'utiliser :

- une protection solaire adaptée (utilisation d'une crème solaire avec une haute protection sur les UVA) à appliquer toutes les deux heures, y compris sur les lèvres ;
- une protection vestimentaire incluant l'utilisation de lunettes avec filtres UVA et port d'un chapeau.

L'utilisation des soins de dermocosmétologie associant base lavante sans parfum de pH voisin de la peau (5,5) puis d'un émollent à appliquer une ou deux fois par jour est également conseillée pour éviter toute irritation.





4 CE QUE DOIT SIGNALER SANS DÉLAI LE PATIENT À SON MÉDECIN

Les patients doivent être informés que la survenue des symptômes listés dans le tableau ci-après doit être signalée sans délai pour la réalisation d'un examen clinique et d'explorations complémentaires.

Signes et symptômes	Examen clinique et explorations complémentaires
Diminution de la vision centrale, vision floue ou perte de l'acuité visuelle Œil rouge et douloureux	Évaluation ophtalmologique (l'inhibiteur de MEK doit être suspendu le temps de l'évaluation)
Symptômes évocateurs d'une insuffisance cardiaque (dyspnée et œdèmes des membres inférieurs)	Examen clinique pour écarter une éventuelle insuffisance cardiaque ; mesure du BNP (NT-proBNP) le cas échéant pour orienter le diagnostic et adresser le patient à un cardiologue pour réalisation d'une échographie cardiaque
Éruption ou nouvelle lésion cutanée	Évaluation dermatologique
Symptômes pulmonaires : dyspnée, toux, fièvre (apparition aiguë et/ou aggravation inexpliquée)	Prise en charge spécialisée pour la réalisation d'un examen approfondi afin d'écarter le diagnostic de pneumopathie interstitielle (le traitement par IPK doit être suspendu le temps de l'évaluation)
Fièvre (notamment sous dabrafénib)	Examen clinique et bilan biologique (comprenant un ECBU) notamment au moment du 1 ^{er} épisode afin d'écarter une cause infectieuse
Suspicion de pancréatite (douleur abdominale inexpliquée)	Dosage du taux sérique de lipase





5 INFORMATIONS DES PATIENTES VIS-À-VIS D'UN DÉSIR DE GROSSESSE

Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au-delà (la durée d'utilisation d'une contraception doit tenir compte des préconisations des AMM des médicaments). En l'absence de données, la prise d'IPK ciblant BRAF ou MEK est non recommandée au moment de la grossesse. Leurs effets sur la fertilité ne sont pas connus.

Les effets des ITK sur la fertilité ne sont pas connus.





MODALITÉS DE PRÉVENTION, DE SUIVI ET DE GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES



Il est rappelé que, face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant un IPK, les autres étiologies qu'un effet de l'IPK ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer. En cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement anti-

cancéreux, le traitement peut être suspendu, et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le cancérologue dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin cancérologue.

- 1** SYNTHÈSE DES MESURES PRÉVENTIVES
- 2** SYNTHÈSE DES MODALITÉS DE SUIVI
- 3** SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES
- 4** TOXICITÉS OPHTALMIQUES
- 5** TOXICITÉS CARDIOVASCULAIRES
- 6** TOXICITÉS CUTANÉES
- 7** TOXICITÉS DES PHANÈRES
- 8** TOXICITÉS PULMONAIRES
- 9** TOXICITÉS DIGESTIVES
- 10** ANOMALIES DE LA FONCTION HÉPATIQUE, PANCRÉATIQUE ET RÉNALE
- 11** DOULEURS ET EFFETS MUSCULO-SQUELETTIQUES
- 12** FIÈVRE
- 13** FATIGUE
- 14** TUMEURS NON CUTANÉES





1 SYNTHÈSE DES MESURES PRÉVENTIVES

Effets indésirables	Mesures préventives
Éruptions cutanées et autres effets cutanés	<ul style="list-style-type: none">■ protection vis-à-vis des UVA■ application d'un émollient■ base lavante sans parfum et de pH voisin de la peau (5,5)
Toxicités des phanères	<ul style="list-style-type: none">■ coupe droite des ongles, en évitant de couper les ongles trop court





2 SYNTHÈSE DES MODALITÉS DE SUIVI

Effets indésirables	Situations nécessitant une vigilance renforcée	Modalités de détection précoce
Troubles visuels	<ul style="list-style-type: none"> Le traitement comprend un inhibiteur de MEK 	<ul style="list-style-type: none"> Interrogatoire régulier du patient sur la survenue éventuelle de signes et symptômes visuels
Allongement du QTc	<ul style="list-style-type: none"> Troubles ioniques (vomissements, nausées, diurétiques) Prescription concomitante d'un médicament allongeant le QTc 	<ul style="list-style-type: none"> ECG de référence (avant l'instauration et contrôlé à la première consultation de suivi), puis : <ul style="list-style-type: none"> - ECG en cas de complications cardiaques ou ajustements de dose de l'IPK - ECG mensuel en cas de coprescription d'un médicament allongeant le QTc - surveillance de la kaliémie et de la calcémie corrigée tous les 3 mois ou en cas de facteur favorisant une hypokaliémie
Dysfonction ventriculaire gauche	<ul style="list-style-type: none"> Âge > 75 ans Maladie cardiovasculaire Facteurs de risque cardiovasculaire 	<ul style="list-style-type: none"> Suivi cardiologique rapproché chez les patients ayant une cardiopathie sous-jacente : <ul style="list-style-type: none"> - bilan cardiaque et échographie cardiaque à 1 mois - puis tous les 3 mois pendant la 1^{re} année - puis régulièrement Un dosage de troponine (comme marqueur précoce d'une dysfonction ventriculaire gauche) se discute au cas par cas
Hypertension artérielle	-	<ul style="list-style-type: none"> Mesure régulière de la pression artérielle
Éruptions cutanées et autres effets cutanés	<ul style="list-style-type: none"> 15 premiers jours de traitement (éruptions cutanées maculo-papuleuses) 6 premiers mois de traitement (carcinome épidermoïde cutané et nouveau mélanome) 	<ul style="list-style-type: none"> Examen dermatologique : <ul style="list-style-type: none"> - mensuel pendant les 6 premiers mois - puis régulièrement Un suivi réalisé par un professionnel de santé à 15 jours de l'instauration peut être utile pour détecter précocement ces toxicités
Pneumopathie interstitielle	<ul style="list-style-type: none"> Atteinte interstitielle préexistante 15 premiers jours de traitement 	<ul style="list-style-type: none"> Un suivi réalisé par un professionnel de santé à 15 jours de l'instauration peut être utile pour détecter précocement cette toxicité
Pancréatite	-	<ul style="list-style-type: none"> Dosage de la lipase sérique en cas de douleur abdominale inexpliquée
Atteintes hépatiques	-	<ul style="list-style-type: none"> Dosage sérique des transaminases, phosphatases alcalines et bilirubine : <ul style="list-style-type: none"> - toutes les 4 semaines pendant 6 mois - puis régulièrement

Dans le cadre du suivi partagé des patients, il est proposé une liste d'effets indésirables devant faire l'objet d'une vigilance particulière ; ces effets indésirables ont été sélectionnés dans la mesure où ils nécessitent une prise en charge spécifique ou en raison de leur gravité potentielle. En plus du suivi clinique, des examens complémentaires sont utiles au suivi des patients. La fréquence de réalisation des examens de détection précoce des effets indésirables est précisée par le cancérologue référent et doit être adaptée au patient et à la situation. Le rythme de surveillance est

transmis au patient et à son médecin traitant. En l'absence de recommandation particulière du médecin spécialiste ou en l'absence de résultats disponibles (défaut de transmission, mauvaise compliance), il est proposé à titre indicatif et au minimum les fréquences de réalisation qui sont listées ci-dessus, dans le cadre du suivi partagé des patients.



3 SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

Il est rappelé que le code de la santé publique prévoit que les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (article L.5121-25). Le signalement des effets indésirables se fait auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont le professionnel de santé dépend¹.

Le CRPV a pour mission d'évaluer l'imputabilité du médicament dans la survenue de cet effet indésirable. Il enregistre le signalement dans la base nationale de pharmacovigilance.

L'aide du CRPV peut être sollicitée pour rechercher une autre cause médicamenteuse que l'IPK face à la survenue d'un événement indésirable (par exemple en cas d'éruptions cutanées ou d'anomalies du bilan biologique).

1. Les coordonnées et territoires géographiques d'intervention des CRPV sont disponibles sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4#paragraph_2037](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4#paragraph_2037).





4 TOXICITÉS OPHTALMIQUES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Des effets indésirables ophtalmiques peuvent survenir chez les patients recevant un inhibiteur de BRAF et/ou un inhibiteur de MEK. Le profil des effets indésirables ophtalmiques induits par les inhibiteurs de BRAF est différent de celui des inhibiteurs de MEK.

Les inhibiteurs de MEK induisent très fréquemment des décollements séreux rétiens ressemblant à une chorioretinopathie. Ils peuvent survenir très rapidement après l'instauration du traitement (dès la 1^{re} prise de l'IPK). La symptomatologie de ces décollements est extrêmement variable, pouvant aller de l'absence de symptômes (cas le plus fréquent) à une chute de la vision bilatérale parfois associée à des flashes. Lorsqu'ils sont symptomatiques, ils sont anxiogènes pour le patient mais sont cependant rapidement réversibles à l'arrêt du traitement. Dans la grande majorité des cas, les décollements séreux régressent spontanément.

Des occlusions de la veine rétinienne, de physiopathologie inconnue, sont aussi associées à la prise d'inhibiteurs de MEK. Ces occlusions sont peu fréquentes mais graves. Elles surviennent en général à distance de l'instauration du traitement (après plusieurs mois).

Des réactions ophtalmologiques, dont des uvéites et des iritis, ont été rapportées avec les anti-BRAF.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Les patients recevant un inhibiteur de MEK doivent être informés qu'une évaluation ophtalmologique est nécessaire en cas de survenue d'un trouble de la vision (comme une diminution de la vision centrale, une vision floue ou une perte de l'acuité visuelle) ou en cas d'œil rouge et douloureux. Cette évaluation ophtalmologique doit être rapidement réalisée, et l'inhibiteur de MEK doit être suspendu, le temps de l'évaluation, par le cancérologue ou de façon concertée avec celui-ci.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Les patients doivent être questionnés régulièrement par les professionnels de santé sur la survenue éventuelle de signes et symptômes visuels (tels qu'une modification de la vision, une photophobie et des douleurs oculaires) pendant le traitement.





5 TOXICITÉS CARDIOVASCULAIRES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Les IPK ciblant BRAF utilisés en monothérapie ou en association à un inhibiteur de MEK peuvent être associés à un allongement de l'intervalle QTc sur l'ECG, à l'origine d'un risque de torsades de pointes et mort subite. Bien que ce risque soit relativement faible, il est favorisé par l'association de facteurs de risque : notamment survenue de troubles ioniques (pouvant apparaître en cas de vomissements ou de diarrhées, diurétiques...) et/ou prescription concomitante de médicaments allongeant le QTc.

Les IPK ciblant MEK peuvent être associés à une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Des facteurs de risque cardiovasculaires ou une cardiopathie préexistante sont des facteurs aggravants. Chez les patients à haut risque (sujets de plus de 75 ans, patients porteurs d'une maladie cardiovasculaire avérée ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaires ou ayant des antécédents cardiovasculaires, patients avec un ECG initial anormal, patients

ayant déjà reçu des molécules potentiellement cardio-toxiques), il est préconisé d'orienter le patient vers un cardiologue pour réaliser un bilan cardiologique de référence comprenant un examen clinique et une mesure de la pression artérielle, un ECG ainsi qu'une échographie cardiaque. Un dosage de la troponine comme marqueur pronostique de l'insuffisance cardiaque peut se discuter au cas par cas.

Une hypertension artérielle peut être associée à la prise d'un IPK. Elle est aussi un facteur de risque cardiovasculaire pouvant potentialiser la toxicité cardiaque des IPK ciblant BRAF/MEK.

INFORMATIONS DES PATIENTS
ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE





INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Une analyse de l'ensemble des traitements pris par le patient doit être réalisée à la recherche d'une interaction susceptible de majorer ces effets indésirables au moment de la première prescription de l'IPK, puis en cas de nouvelles coprescriptions. L'utilisation des IPK ciblant BRAF/MEK en association à d'autres agents ayant un potentiel d'allongement du QTc ou bradycardisants doit être évitée dans la mesure du possible. Une information spécifique s'adressant au médecin traitant du patient est recommandée. Si une interaction est détectée, elle doit être signalée au oncologue ou spécialiste référent.

Il est recommandé que les patients prenant un inhibiteur de MEK soient informés des principaux signes d'alerte d'une insuffisance cardiaque (dyspnée et œdèmes des membres inférieurs) et de la nécessité de consulter son médecin traitant ou son oncologue ou spécialiste référent en cas de survenue de ces signes.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Il est préconisé de faire un contrôle de l'équilibre hydroélectrolytique par un ionogramme sanguin (notamment dosage de la kaliémie et de la calcémie corrigée, éventuellement de la magnésémie) ainsi qu'un ECG de référence (réalisé avant l'instauration du traitement et contrôlé à la première consultation de suivi). L'avis d'un cardiologue est requis en cas de doute sur l'interprétation ou en cas d'anomalies sur l'ECG. Le suivi des patients nécessite ensuite :

- de surveiller mensuellement (lors de l'évaluation oncologique) l'intervalle QTc en cas de prescription concomitante d'un autre traitement susceptible d'allonger le QTc si celle-ci n'a pas pu être évitée ;

- de surveiller trimestriellement la kaliémie au cours du traitement, et de façon plus rapprochée en cas de facteur favorisant une hypokaliémie (diarrhées, vomissements, prescription concomitante d'un diurétique hypokaliémiant) ainsi que la calcémie corrigée ;
- de réaliser un ECG lors de complications cardiaques ou en cas d'ajustements de la dose de l'IPK.

Il n'est pas recommandé de suivi systématique de la FEVG chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque cardiovasculaires, hormis une vigilance vis-à-vis de la survenue de signes cliniques évocateurs d'une insuffisance cardiaque.

Chez les patients ayant une cardiopathie sous-jacente (FEVG < 50 %) et recevant un inhibiteur de MEK, il est recommandé que la fréquence du suivi qui leur est habituellement proposé par leur cardiologue soit plus rapprochée en début de traitement (risque plus élevé d'altération de la FEVG à ce moment). Il est recommandé de réaliser un bilan cardiaque et une échographie cardiaque 1 mois après l'instauration puis tous les 3 mois pendant la première année. Au-delà, un suivi cardiologique moins fréquent peut être discuté.

Un dosage de la troponine à visée de détection précoce d'une dysfonction systolique du ventricule gauche se discute au cas par cas. Une troponine élevée nécessite qu'une évaluation cardiologique soit réalisée sans délai.

La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être mesurées à l'instauration du traitement et surveillées pendant le traitement par les IPK ciblant BRAF/MEK.





6 TOXICITÉS CUTANÉES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Des éruptions cutanées maculeuses ou maculo-papuleuses d'apparition précoce (survenue dans les 15 premiers jours) et pouvant être sévères sont fréquemment associées à la prise d'IPK ciblant BRAF ou ciblant MEK ainsi qu'une sécheresse cutanée et un prurit.

Une phototoxicité UVA-induite d'apparition immédiate (dès l'instauration de l'IPK) est également fréquemment associée aux inhibiteurs de BRAF, notamment au vémurafénib. L'association d'un inhibiteur de MEK augmente le phénomène de photosensibilisation.

Des DRESS (atteinte cutanée, hyperéosinophilie, fièvre, atteinte viscérale) ainsi que des éruptions bulleuses incluant la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell) ont été observées chez des patients prenant un IPK ciblant BRAF.

Des syndromes mains-pieds (surtout hyperkératose inflammatoire douloureuse sur les zones d'appui ou de friction plantaires) peuvent également survenir.

Des tumeurs cutanées bénignes (papillomes verruqueux, kératoses, nævus éruptifs) ou malignes (surtout carcinome épidermoïde cutané et kératoacanthome, rarement mélanome) peuvent se développer chez les patients recevant un anti-BRAF, surtout en début de traitement. Il faut noter que l'utilisation d'un inhibiteur de MEK combiné à un inhibiteur de BRAF est associée à une survenue de tumeurs cutanées moins fréquente que celle associée à l'utilisation d'un anti-BRAF en monothérapie.

Des cas de lésions radio-induites sévères, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie avant, pendant ou après un traitement par vémurafénib. La plupart des cas étaient de nature cutanée ; toutefois, certains cas impliquaient des organes internes.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE





INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler immédiatement à leur médecin la survenue de toute nouvelle lésion cutanée. Compte tenu de la survenue brutale des éruptions cutanées, il est préconisé que les patients puissent rapidement avoir accès à l'équipe médicale dans les premières semaines pour obtenir un avis sur une éventuelle interruption de traitement ou adaptation des doses.

Les patients doivent être avertis de la nécessité d'éviter l'exposition aux rayonnements UVA lors du traitement par anti-BRAF (photosensibilisation). Il faut noter que les UVA ne sont pas stoppés par les vitres. Il est recommandé d'utiliser :

- une protection solaire adaptée (utilisation d'une crème solaire avec une haute protection sur les UVA) à appliquer toutes les deux heures, y compris sur les lèvres ;
- une protection vestimentaire incluant l'utilisation de lunettes avec filtres UVA et port d'un chapeau.

L'utilisation des soins de dermocosmétologie associant base lavante sans parfum de pH voisin de la peau (5,5) puis d'un émollient à appliquer une ou deux fois par jour est également conseillée pour éviter toute irritation de la peau.

Les inhibiteurs de BRAF, en particulier le vémurafénib, doivent être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont administrés avant, pendant ou après une radiothérapie.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Une plus grande vigilance est recommandée dans les 15 premiers jours de traitement pour détecter la survenue d'une éruption cutanée. Le patient doit pouvoir signaler sans délai la survenue d'une éruption cutanée. Un suivi réalisé par un professionnel de santé à 15 jours de l'instauration peut être utile.

Un examen dermatologique est ensuite recommandé mensuellement, de façon obligatoire pendant les six premiers mois vis-à-vis du risque de survenue d'un carcinome épidermoïde cutané ou d'un nouveau mélanome (risque plus élevé en début de traitement). La fréquence de cet examen dermatologique pourrait être espacée ensuite en fonction du contexte.





7 TOXICITÉS DES PHANÈRES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Une alopecie ainsi que des modifications de la texture des cheveux peuvent être associées à la prise d'IPK ciblant BRAF utilisé seul ou en association à un inhibiteur de MEK. L'intensité de ces effets est variable en fonction des patients mais ceux-ci sont parfois gênants.

Des périonyxis surviennent fréquemment chez les patients recevant un inhibiteur de MEK.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Les patients doivent être informés de la survenue éventuelle d'une alopecie ou d'une modification de la texture de leurs cheveux.

Les patients doivent garder leurs mains au sec et hors de l'eau si possible. Ils doivent éviter les traumatismes (notamment lors de pédicuries et manucuries personnelles et toutes interventions chirurgicales réalisées en l'absence de pathologie unguéale sous-jacente) ainsi que toutes pressions sur les ongles. Ils doivent être informés de la bonne façon de se couper les ongles (coupe droite, en évitant de couper les ongles trop court).

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Aucun suivi spécifique n'est préconisé, hormis la vigilance du patient lui-même vis-à-vis de la survenue éventuelle de ces effets indésirables.





8 TOXICITÉS PULMONAIRES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Des atteintes pulmonaires interstitielles peuvent être associées à la prise d'un IPK ciblant MEK. Elles sont rares mais graves et surviennent en général précocement après l'instauration de l'IPK (dans les 15 jours).

À ce jour, les IPK ciblant BRAF ne semblent pas associés à ce risque.

Les patients avec une atteinte interstitielle de base, liée par exemple aux différents traitements du cancer (chimiothérapie, radiothérapie), sont également plus à risque. La présence de signes interstitiels, mêmes petits, justifie un avis pneumologique.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler à leur cancérologue ou spécialiste référent l'apparition aiguë et/ou l'aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre).

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Une plus grande vigilance est recommandée dans les 15 premiers jours de traitement pour détecter la survenue de symptômes évocateurs d'une atteinte pulmonaire interstitielle. Le patient doit pouvoir signaler sans délai la survenue d'un symptôme pulmonaire. Un suivi réalisé par un professionnel de santé à 15 jours de l'instauration peut être utile.



9 TOXICITÉS DIGESTIVES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Des événements gastro-intestinaux sont fréquemment rapportés avec les IPK ciblant BRAF en monothérapie ou en association aux IPK ciblant MEK : nausées et vomissements, diarrhées et constipation. Ces effets peuvent survenir dès le premier mois de traitement et sont généralement d'intensité modérée.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Les patients doivent être informés de la survenue potentielle de ces effets indésirables.





10 ANOMALIES DE LA FONCTION HÉPATIQUE, PANCRÉATIQUE ET RÉNALE

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Des élévations des enzymes hépatiques peuvent survenir chez les patients recevant un inhibiteur de MEK en association à un anti-BRAF. Des atteintes hépatiques, parfois sévères, ont été rapportées chez des patients recevant un inhibiteur de BRAF.

Par ailleurs, les IPK ciblant BRAF ou MEK sont éliminés par métabolisme hépatique ; une augmentation de leur concentration plasmatique est possible en cas d'insuffisance hépatique.

Des cas de pancréatite et des anomalies de la fonction rénale ont été rapportés chez des patients traités par un inhibiteur de BRAF.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Le taux des enzymes hépatiques (transaminases et phosphatases alcalines) et la bilirubinémie doivent être vérifiés à l'instauration du traitement, puis toutes les 4 semaines pendant 6 mois après l'instauration du traitement. La surveillance hépatique peut être poursuivie par la suite, selon la situation clinique.





11 DOULEURS ET EFFETS MUSCULO-SQUELETTIQUES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Des arthralgies et des myalgies sont très fréquemment associées à la prise d'IPK ciblant BRAF en monothérapie ou en association à un IPK ciblant MEK. Elles sont le plus souvent d'intensité modérée, passagères et globalement peu invalidantes. Dans quelques cas, elles peuvent être sévères et nécessiter une corticothérapie.

Des élévations de créatine kinase peuvent également survenir, souvent de façon isolée et sans retentissement clinique. La prescription concomitante d'une statine est un facteur aggravant à prendre en compte.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Les patients doivent être informés de la survenue éventuelle de ces effets qui peuvent altérer leur qualité de vie.





12 FIÈVRE

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Chez les patients prenant un inhibiteur de BRAF, notamment le dabrafénib, des événements fébriles non infectieux peuvent survenir. Ces épisodes sont le plus souvent bénins, réversibles spontanément ou suite à l'instauration d'un traitement symptomatique; certains peuvent cependant être graves. Bien que ces épisodes surviennent généralement au cours du premier mois de traitement, ils peuvent aussi être plus tardifs.

Tous se sont traduits par une fièvre accompagnée de frissons sévères, d'une déshydratation, d'une hypotension artérielle et/ou d'une insuffisance rénale aiguë d'origine extrarénale observée chez des sujets dont la fonction rénale était normale avant l'instauration du traitement.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Les patients prenant un inhibiteur de BRAF, notamment le dabrafénib en monothérapie ou en association au tramétinib, doivent être informés de cet effet indésirable.

Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin, notamment au moment du premier épisode.





13 FATIGUE

Une fatigue est souvent décrite chez les patients recevant un traitement par IPK. La fatigue peut être liée au traitement par IPK ou à la maladie.



14 TUMEURS NON CUTANÉES

Il existe un risque théorique de cancers non cutanés secondaires à l'utilisation des anti-BRAF, lié à un effet paradoxal d'activation de la voie MEK.





CONDUITES À TENIR

TOXICITÉS OPHTALMIQUES

DÉCOLLEMENT SÉREUX RÉTINIEN

- >>> En cas de décollement séreux rétinien sans symptômes visuels (grade 1), découvert de façon fortuite lors d'un examen ophtalmologique :
 - le traitement par IPK est poursuivi, avec une évaluation mensuelle de la rétine jusqu'à résolution du décollement.
- >>> En cas de décollement séreux rétinien avec présence de symptômes visuels (grade 2-3) :
 - le traitement par inhibiteur de MEK doit être interrompu provisoirement (3 semaines au maximum). La poursuite de l'anti-BRAF est possible en fonction du contexte et du bénéfice clinique attendu ;
 - une reprise de l'inhibiteur de MEK au palier de dose inférieur est possible en cas de disparition des symptômes ; le traitement est arrêté dans le cas inverse.

OCCLUSION DE LA VEINE RÉTINIENNE

- >>> En cas d'occlusion de la veine rétinienne, le traitement par inhibiteur de MEK doit être arrêté. La poursuite de l'anti-BRAF est possible en fonction du contexte et du bénéfice clinique attendu.

UVÉITE

- >>> Les autres causes qu'un effet du traitement anticancéreux doivent être éliminées.
 En cas d'uvéites iatrogènes (sous anti-BRAF) diagnostiquées par un ophtalmologiste, celui-ci pourra proposer en première intention un traitement local standard sans réduction de dose de l'IPK.



TOXICITÉS CARDIOVASCULAIRES

ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QTc SOUS ANTI-BRAF

- >>> Allongement de la durée de l'intervalle QTc > 500 ms sur au moins 2 tracés électrocardiographiques (grade 3) :
 - interrompre l'IPK jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 (QTc ≤ 450 ms) ou à la valeur de base, puis reprendre au palier de dose inférieur ;
 - en cas de réapparition, le traitement par IPK doit être interrompu jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 , puis repris au palier de dose inférieur ;
 - arrêter définitivement l'IPK en cas de troisième apparition d'une toxicité de grade ≥ 3 .
- >>> Allongement de la durée de l'intervalle QTc > 500 ms et allongement de plus de 60 ms par rapport à l'ECG de base et torsades de pointes ou tachycardie ventriculaire, ou arythmie sévère (grade 4) :
 - arrêter définitivement l'IPK ;
 - compte tenu de la gravité de cet événement d'une part et de l'apport thérapeutique des inhibiteurs de BRAF d'autre part, l'utilisation d'un autre inhibiteur de BRAF ne doit être envisagée qu'avec prudence en l'absence de données disponibles.

DYSFONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE SOUS INHIBITEUR DE MEK

- >>> En cas d'apparition de signes évocateurs d'une insuffisance cardiaque
 Il est recommandé de mesurer le BNP (ou NT-proBNP) pour orienter le diagnostic et d'adresser le patient à un cardiologue lorsque celui-ci est élevé par rapport aux valeurs normales pour la réalisation d'une échographie cardiaque.
- >>> En cas d'altération asymptomatique de la FEVG
 En cas d'altération de la FEVG à l'échographie cardiaque, celle-ci doit être confirmée par une seconde échographie après un délai de 2 à 3 semaines.
 Si l'altération de la FEVG est confirmée, une consultation cardiologique est préconisée et un traitement de l'insuffisance cardiaque doit être instauré (comprenant un IEC et un bêtabloquant). La poursuite ou l'interruption du traitement par inhibiteur de MEK dépend du niveau d'altération de la FEVG :
 - si la FEVG > 40 %, le traitement par inhibiteur de MEK peut être poursuivi et une réévaluation cardiologique à 1 mois est recommandée ;
 - si la FEVG ≤ 40 %, l'interruption de l'inhibiteur de MEK doit être envisagée jusqu'à rétablissement de la FEVG et/ou disparition des symptômes, de façon concertée entre le cancérologue référent et le cardiologue.
- >>> En cas d'altération symptomatique de la FEVG
 L'inhibiteur de MEK doit être interrompu. Une consultation cardiologique est préconisée, et un traitement de l'insuffisance cardiaque doit être instauré (comprenant un IEC et un bêtabloquant).

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

- >>> En cas d'élévation de la tension artérielle (pression systolique > 140 mmHg et/ou pression diastolique > 90 mmHg) :
 - il est recommandé de confirmer l'hypertension par une mesure à domicile si elle est possible (automesure ou Holter tensionnel) ;
 - l'hypertension artérielle doit être prise en charge dès un stade I ;
 - le traitement repose sur les règles hygiéno-diététiques et un traitement antihypertenseur en privilégiant en premier lieu l'utilisation d'un IEC ou d'un ARA II en l'absence de contre-indication. L'utilisation des autres antihypertenseurs doit tenir compte des interactions médicamenteuses ; il est notamment recommandé d'éviter le vérapamil, le diltiazem, le sotalol et les diurétiques thiazidiques non associés à un épargneur potassique ;
 - une consultation cardiologique doit être envisagée en cas d'hypertension résistante malgré un traitement bien conduit, ou en cas de poussées hypertensives (une interruption de l'inhibiteur de MEK ou une réduction des doses devra alors être envisagée).





CONDUITES À TENIR

TOXICITÉS CUTANÉES

TOXICITÉS CUTANÉES AVEC SIGNES DE GRAVITÉ

>>> En cas de syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell ou syndrome d'hypersensibilité (DRESS) ou éruption touchant plus de 30 % de la surface corporelle et s'accompagnant de signes généraux tels qu'une fièvre et une déshydratation ainsi qu'une desquamation : un arrêt immédiat du traitement est obligatoire ainsi qu'une hospitalisation en urgence dans un service adapté (réanimation ou grands brûlés si nécessaire) et un avis dermatologique. Le traitement par IPK ne devra pas être repris.

EXANTHÈMES (RASH) MACULEUX OU MACULO-PAPULEUX

L'attitude thérapeutique dépend de l'intensité de l'éruption. Si l'éruption persiste ou si elle est particulièrement gênante, un avis dermatologique est nécessaire.

>>> En cas d'éruption localisée symptomatique sans atteinte des muqueuses (< 30 % de la surface cutanée) :

- prescription d'antihistaminiques par voie orale ;
- poursuite du traitement à la même dose.

Les dermocorticoïdes locaux sont parfois utilisés en traitement des éruptions localisées ; ceux-ci ne doivent cependant pas s'envisager de façon systématique (à proposer au cas par cas).

>>> En cas d'éruption étendue symptomatique (> 30 % de la surface cutanée ou < 30 % mais avec atteinte des muqueuses) :

face à une éruption étendue, il est d'abord recommandé de rechercher des signes de gravité cliniques et biologiques (recherche d'une hyperéosinophilie et bilan hépatorénal) ; en l'absence de signes de gravité :

- prescription d'antihistaminiques par voie orale ;
- interruption du traitement et/ou réduction de dose à envisager en fonction de l'étendue et du contexte.

ÉRUPTIONS FOLLICULO-CENTRIQUES (KÉRATOSE PILAIRE) ET DERMATITE SÉBORRHÉÏQUE

Un arrêt ou une modification du traitement anticancéreux est rarement nécessaire.

La prise en charge de ce type d'effet indésirable repose sur l'utilisation d'un traitement hydratant et parfois d'un kératolytique (par exemple, produits à base d'urée).

SYNDROME MAINS-PIEDS

Des soins de pédicurie (décapage mécanique), en complément des traitements locaux, sont à envisager quelle que soit l'intensité du syndrome mains-pieds.

>>> En cas de signes cutanés minimes, sans douleur associée (toxicité de grade 1) :

- application locale d'un hydratant-kératolytique (crème à base d'urée², crème à base d'acide salicylique) deux ou trois fois par jour ;
- poursuite du traitement anti-BRAF et/ou anti-MEK à la même dose.

>>> En cas de signes cutanés, avec douleur associée (toxicité de grade 2) :

- application locale d'une crème à base de corticoïde d'activité forte ;
- utilisation d'anesthésiques locaux (lidocaïne) ;
- traitement systémique de la douleur, en tenant compte des interactions (il est rappelé que les AINS sont photosensibilisants) ;
- port de chaussures adaptées, semelles orthopédiques modifiant les points d'appui ;
- poursuite du traitement anti-BRAF et/ou anti-MEK à la même dose.

>>> En cas de signes cutanés sévères, avec douleur associée (toxicité de grade 3 ou de grade 2 non tolérée) :

- application locale d'une crème à base de corticoïde d'activité forte (classe III) ;
- traitement systémique de la douleur, en tenant compte des interactions (il est rappelé que les AINS sont photosensibilisants) ;
- port de chaussures adaptées, semelles orthopédiques modifiant les points d'appui ;
- réduction de dose (1^{re} intention) ou interruption du traitement anti-BRAF et/ou anti-MEK.



2. Ce traitement peut être prescrit en tant que préparation magistrale. Dans ce cas, la mention « Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles » doit figurer sur la prescription pour ouvrir droit au remboursement (circulaire CNAMTS 58/2008).



CONDUITES À TENIR

TOXICITÉS CUTANÉES (SUITE)

PHOTOTOXICITÉ

- >>> En cas d'érythème non douloureux et/ou d'érythème couvrant moins de 10 % de la surface corporelle (toxicité de grade 1) : il est recommandé de rappeler aux patients les consignes de photoprotection vis-à-vis des UVA ainsi que la nécessité d'appliquer un émollient une ou deux fois par jour.
- >>> En cas d'érythème sensible couvrant 10 à 30% de la surface corporelle (toxicité de grade 2) ou d'érythème sensible couvrant plus de 30 % de la surface corporelle, présence de « cloques » (toxicité de grade 3) :
 - une modification du traitement par IPK n'est pas recommandée en première intention ; elle s'envisage au cas par cas ;
 - une prise en charge symptomatique est recommandée : prise en charge de la douleur, antihistaminiques oraux et corticoïdes oraux (à discuter au cas par cas) en tenant compte des interactions médicamenteuses.

PRURIT

- >>> En cas de prurit, la prise en charge de celui-ci repose sur l'utilisation de crème émolliente. Les antihistaminiques oraux sont également utiles dans cette situation, mais doivent être prescrits en tenant compte des interactions médicamenteuses (notamment vis-à-vis du risque d'un allongement du QTc). Les conditions sous-jacentes (éruptions, xérose) doivent aussi être prises en charge.
 En cas d'échec des antihistaminiques, une consultation dermatologique est nécessaire.

ÉRUPTIONS DE TYPE ÉRYTHÈME NOUEUX, PANNICULITES

- >>> En cas de nodules sous-cutanés indurés douloureux (associant gonflements, rougeur et chaleur) et étendus (commençant souvent sur les tibias) : un avis dermatologique sur le diagnostic (biopsie et analyse sanguine) et le traitement est recommandé.

LÉSIONS ÉPIDERMOÏDES BÉNIGNES (PAPILLOMES, VERRUES...)

La prise en charge des lésions épidermiques superficielles nécessite un avis dermatologique, et des traitements pourront être proposés, notamment : cryothérapie, électrocautérisation, fulguration, laser au CO₂, curetage et exérèse pour les lésions les plus larges.

FISSURES

- >>> En cas de fissures, la prise en charge de celles-ci est difficile en l'absence de traitements particulièrement efficaces. En pratique, les options suivantes sont utilisées dans cette situation, sans qu'il soit possible de les hiérarchiser entre elles :
 - bains antiseptiques ;
 - émollients (appliqués seuls ou sous occlusion), cicatrisants ;
 - pansement occlusif (hydrocolloïde) ;
 - colle cutanée cyanoacrylate ;
 - application locale de nitrate d'argent en solution ;
 - crème à base d'oxyde de zinc³ ;
 - antibiotiques oraux (si nécessaire).

CARCINOME ÉPIDERMOÏDE CUTANÉ SOUS ANTI-BRAF ET KÉRATOACANTHOMES

- >>> En cas de lésion verruqueuse rapidement croissante, souvent avec une composante érythémateuse : un avis dermatologique est requis.
- >>> Les carcinomes épidermoïdes cutanés doivent être retirés par exérèse chirurgicale, et le traitement par le dabrafénib ou le vémurafénib peut être poursuivi sans aucune adaptation posologique :
 - en cas de lésions multiples, d'autres options thérapeutiques sont à considérer comme alternative à l'exérèse, notamment : application locale de cytotoxique (crème à base de 5FU ou à base d'imiquimod), traitement systémique par rétinoïde, cryothérapie, électrocautérisation ;
 - en cas de petites lésions isolées, des traitements physiques peuvent être proposés, notamment cryothérapie, électrocautérisation et fulguration.

NOUVEAU MÉLANOME PRIMITIF

Les cas de nouveau mélanome primitif doivent être pris en charge par exérèse chirurgicale, et les patients peuvent poursuivre leur traitement anti-BRAF sans adaptation posologique.



3. Ce traitement peut être prescrit en tant que préparation magistrale. Dans ce cas, la mention « Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles » doit figurer sur la prescription pour ouvrir droit au remboursement (circulaire CNAMTS 58/2008).



CONDUITES À TENIR

TOXICITÉS DES PHANÈRES

ALOPÉCIE

L'utilisation de perruque ou de prothèses capillaires ou un changement de coiffure peuvent être proposés.



TOXICITÉS PULMONAIRES

SYMPTÔMES PULMONAIRES INEXPLIQUÉS (SUSPICION DE PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE)

>>> Une apparition aiguë et/ou une aggravation inexplicée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre) durant le traitement nécessite l'orientation sans délai du patient vers une prise en charge spécialisée en pneumologie pour la réalisation d'un examen approfondi afin d'écartier le diagnostic d'atteinte pulmonaire interstitielle. Le traitement doit être interrompu pendant l'exploration de ces symptômes. La démarche diagnostique est complexe, et les autres causes qu'un effet iatrogène (par exemple une infection) doivent être écartées.

PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIAGNOSTIQUÉE

>>> Si une pneumopathie interstitielle iatrogène est diagnostiquée (en l'absence d'une autre cause évidente qu'un effet iatrogène), le traitement par anti-MEK doit être arrêté, et un traitement approprié sera initié si nécessaire. La poursuite de l'anti-BRAF est possible en fonction du contexte et du bénéfice clinique attendu.

Une pneumopathie interstitielle induite par un IPK ciblant MEK est une contre-indication à la prise ultérieure d'un autre IPK ciblant MEK, compte tenu de la gravité et du risque théorique de récurrence élevé.



TOXICITÉS DIGESTIVES

DIARRHÉES

En cas de diarrhées, d'autres causes qu'un effet iatrogène de l'IPK doivent aussi être recherchées (notamment une étiologie infectieuse). Une surveillance de la kaliémie et de la calcémie corrigée est à considérer (cf. Toxicités cardiaques).

>>> L'augmentation du nombre de selles par jour est inférieure à 4 (diarrhées de grade 1) :

- ces diarrhées peuvent être gérées de façon symptomatique en ambulatoire avec l'instauration immédiate de l'opéramide en association à des mesures hygiéno-diététiques et un suivi clinique rapproché ;
- une modification du régime alimentaire et une bonne hydratation sont recommandées.

>>> L'augmentation du nombre de selles par jour est comprise entre 4 et 6 (diarrhées de grade 2) :

- en plus des préconisations faites pour les diarrhées de grade 1, si le patient reçoit un inhibiteur de MEK, celui-ci peut être interrompu jusqu'à ce que les symptômes aient disparu ou soient revenus à un grade 1.

>>> L'augmentation du nombre de selles par jour est supérieure ou égale à 7 (diarrhées de grade 3) :

- si le patient reçoit un inhibiteur de MEK, celui-ci devrait être arrêté. Une hospitalisation, une réhydratation IV et un traitement par l'opéramide sont recommandés.

NAUSÉES, VOMISSEMENTS, CONSTIPATION

La prise en charge de ces événements n'est pas spécifique et rejoint la conduite à tenir habituelle.

DOULEURS ABDOMINALES

Les douleurs abdominales peuvent être le signe d'une pancréatite (cf. Anomalies des fonctions hépatique, pancréatique et rénale).





CONDUITES À TENIR

ANOMALIES DE LA FONCTION HÉPATIQUE, PANCRÉATIQUE ET RÉNALE

ATTEINTE HÉPATIQUE

- >>> En cas de symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique (par exemple nausées, vomissements, fièvre, ictère et douleurs abdominales), un bilan hépatique est recommandé.
- >>> En cas d'anomalies du bilan hépatique et en fonction du niveau d'élévation des enzymes hépatiques (exprimée par rapport aux limites supérieures des normales), une interruption provisoire ou un arrêt définitif de l'IPK (ou des IPK en cas d'association) sera à envisager par le cancérologue ou spécialiste référent en fonction du contexte clinique et en suivant les préconisations du RCP de l'IPK (ou des IPK).

PANCRÉATITE

- >>> En cas de douleur abdominale inexplicquée (suspicion de pancréatite), celle-ci doit être rapidement explorée en incluant un dosage de la lipase sérique. Les patients doivent être étroitement surveillés lors de la reprise de l'anti-BRAF après un épisode de pancréatite.



DOULEURS ET EFFETS MUSCULO-SQUELETTIQUES

ARTHRALGIES OU MYALGIES

- >>> La survenue d'arthralgies ou myalgies ne justifie généralement pas l'interruption de l'IPK. La prise en charge s'appuie sur le repos du patient, les mesures hygiéno-diététiques et un traitement antalgique. Les facteurs aggravants d'une atteinte musculaire doivent être recherchés et corrigés si possible (un arrêt des statines est notamment préconisé).



FIÈVRE

En cas d'épisode fébrile, les autres étiologies qu'un effet iatrogène doivent être écartées. Il est recommandé d'écartier une infection par un examen clinique du patient et de réaliser un bilan biologique (comprenant un ECBU) notamment au moment du premier épisode.

- >>> En cas de température < 38,5 °C :
 - un traitement antipyrétique est recommandé sans interruption du traitement anticancéreux (monothérapie ou association) ;
 - le paracétamol de préférence et/ou l'ibuprofène (photosensibilisant) à dose antipyrétique, utilisés en alternance ou si besoin en association, peuvent être proposés si nécessaire.
- >>> En cas de température ≥ 38,5 °C :
 - le traitement anticancéreux (monothérapie ou association) doit être interrompu provisoirement.
- >>> En cas de température > 40 °C ou en cas de fièvre mal tolérée :
 - le traitement anticancéreux (monothérapie ou association) doit être interrompu provisoirement ; une hospitalisation et une réhydratation du patient sont recommandées ainsi que la mise en œuvre d'investigations complémentaires pour exclure un sepsis ;
 - le traitement peut être repris lorsque la fièvre a disparu, accompagné d'un traitement prophylactique approprié à base de paracétamol ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
 - si la fièvre est associée à d'autres signes ou symptômes graves : l'inhibiteur de BRAF doit être redémarré à une dose réduite une fois l'épisode fébrile résolu et si l'état clinique du patient le permet. Chez les patients recevant également un inhibiteur de MEK, celui-ci peut être redémarré à la même dose que celle prescrite avant l'interruption.
- >>> En cas de fièvre symptomatique, récurrente ou réfractaire : l'état actuel des connaissances ne permet pas de recommander une prophylaxie secondaire. Un traitement par corticostéroïde dans cette situation peut être utile et s'envisage au cas par cas par le cancérologue.



FATIGUE

Quelle que soit la cause de la fatigue (traitement ou maladie), il est recommandé de poursuivre le traitement par IPK à la même dose et de rechercher une autre cause qu'un effet iatrogène (par exemple anémie, hypothyroïdie). Mise à part la prise en charge des autres causes, une activité physique adaptée (APA) peut être préconisée.





INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES



Une analyse de l'ensemble des traitements pris par le patient doit être réalisée au moment de la première prescription de l'IPK, puis en cas de nouvelles coprescriptions. Du fait des nombreuses interactions médicamenteuses potentielles, l'automédication n'est pas recommandée, et un avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement. Un thésaurus des interactions médicamenteuses est mis à la disposition des professionnels⁴.

Une information plus exhaustive sur l'ensemble des interactions médicamenteuses est disponible dans le résumé des caractéristiques produit (RCP⁵) des molécules (IPK et traitements coprescrits).

- 1 INTERACTIONS PAR ADDITION ET/OU POTENTIALISATION D'UN EFFET INDÉSIRABLE**
- 2 INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES**

4. L'ANSM met à la disposition des professionnels de santé l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le Groupe de travail ad hoc et regroupées dans un thésaurus. Ce thésaurus apporte aux professionnels de santé une information de référence, à la fois fiable et pragmatique, avec des libellés volontairement simples utilisant des mots clés. Il doit être utilisé comme un guide pharmacothérapeutique d'aide à la prescription. Il est disponible sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0#med](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#med)

5. Base de données publique des médicaments sur le site du ministère de la Santé: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>





1 INTERACTIONS PAR ADDITION ET/OU POTENTIALISATION D'UN EFFET INDÉSIRABLE





MAJORATION DES EFFETS CARDIAQUES : ALLONGEMENT DU QTc ET RISQUE DE TORSADES DE POINTES

Les IPK ciblant BRAF peuvent être associés à un allongement de l'intervalle QTc sur l'ECG, à l'origine d'un risque de mort subite. Bien que ce risque soit relativement faible, il est favorisé par l'association de facteurs de risque dont certaines interactions médicamenteuses, notamment lorsque l'IPK est utilisé de façon concomitante :

- à un médicament lui-même torsadogène ou susceptible d'allonger le QTc ;
- à un médicament bradycardisant (y compris les bêtabloquants en collyre) ;
- à un médicament hypokaliémiant.

Tableau : liste des médicaments à risque de torsades de pointes (extraction de Crediblemeds : QT drug list, actualisée en juillet 2015 : www.qtdrugs.org) et bradycardisants (ANSM, Index des classes pharmaco-thérapeutiques, juin 2015)

Classe	Liste des molécules
Molécules « torsadogènes »	Amiodarone, amisulpride, arsénieux, artémimol, chloroquine, chlorpromazine, citalopram, cyamémazine, diphémanil, disopyramide, dofétilide, dolasétron, dompéridone, dronédarone, dropéridol, érythromycine, escitalopram, flupentixol, fluphenazine, halofantrine, halopéridol, hydroquinidine, ibutilide, lévofloxacine, lévomépromazine, luméfántrine, méquitazine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipampérone, pipéraquline, pipotiazine, prucalopride, quinidine, sotalol, spiramycine, sulpiride, sultopride, tiapride, torémifène, vandétanib, vincamine, zuclopenthixol
Autres molécules susceptibles d'allonger le QTc	Alfuzosine, anagrélide, apomorphine, aripiprazole, astémizole, atazanavir, azithromycine, bédaquiline, bépridil, bortézomib, bosutinib, ciprofloxacine, cisapride, clarithromycine, clozapine, cocaïne, céritinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, dexmédétomidine, dihydroartémisinine + pipéraquline, éribuline, famotidine, felbamate, fingolimod, flécaïnide, fluconazole, foscarnet, gatifloxacine, gémafloxacine, granisétron, grépafloracine, ilopéridone, isradipine, lapatinib, lévométhadyl, lithium, mésoridazine, mifépristone, mirabégron, mirtazapine, moexipril/hctz, nicardipine, nilotinib, norfloxacine, ofloxacine, olanzapine, ondansétron, oxytocine, palipéridone, pasiréotide, pazopanib, perflutrène lipides microsphères, probucol, procaïnamide, prométhazine, propofol, quétiapine, ranolazine, rilpivirine, rispéridone, roxithromycine, saquinavir, sertindole, sévoflurane, sorafénib, sparfloxacine, sunitinib, tacrolimus, tamoxifène, télavancine, télithromycine, terfénadine, tétrabénazine, thioridazine, tizanidine, toltérodine, vardénafil, vémurafénib, venlafaxine, vorinostat, ziprasidone
Molécules potentiellement à risque de torsade de pointes*	Amantadine, amitriptyline, hydrate de chloral, diphénhydramine, doxépine, fluoxétine, furosémide, galantamine, hydroxychloroquine, hydroxyzine, indapamide, itraconazole, ivabradine, kétoconazole, métopropramide, métronidazole, nelfinavir, pantoprazole, paroxétine, posaconazole, quinine sulfate, ritonavir, sertraline, solifénacine, télaprèvir, trazodone, voriconazole

* sous certaines conditions, dont l'association à une molécule torsadogène.

MAJORATION DU RISQUE DE PHOTOTOXICITÉ

Les IPK ciblant BRAF ou MEK peuvent provoquer une photosensibilisation. Celle-ci peut être majorée en cas d'association à une autre molécule photo-sensibilisante (par exemple, certains AINS et antihistaminiques...).

MAJORATION DES MYOPATHIES

Les IPK ciblant MEK peuvent être responsables de la survenue d'atteintes musculaires, pouvant aller jusqu'à la rhabdomyolyse. Ce risque pourrait être majoré par l'association de l'IPK ciblant MEK avec une autre molécule présentant ce risque, notamment les statines, les fibrates et les glucocorticoïdes.





2 INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES

Certains médicaments sont susceptibles de modifier l'exposition thérapeutique de l'IPK. La coprescription de ces molécules doit être évitée dans la mesure du possible, et les alternatives thérapeutiques, si elles existent, doivent être préférées.

MÉDICAMENTS SUSCEPTIBLES
DE MODIFIER L'EXPOSITION
THÉRAPEUTIQUE À L'IPK

MÉDICAMENTS DONT
LA PHARMACOCINÉTIQUE
PEUT ÊTRE ALTÉRÉE PAR L'IPK





MÉDICAMENTS SUSCEPTIBLES DE MODIFIER L'EXPOSITION THÉRAPEUTIQUE À L'IPK

Certains médicaments utilisés en association avec les inhibiteurs de BRAF ou les inhibiteurs MEK sont susceptibles d'augmenter l'exposition à l'IPK et ainsi d'augmenter l'incidence et/ou la sévérité des toxicités induites par l'IPK, notamment pour les effets dose-dépendants.

Augmentation possible de la concentration plasmatique de l'IPK				
	dabrafénib	vémurafénib	cobimétinib	tramétinib
Inhibiteurs puissants CYP3A4 Jus de pamplemousse, amiodarone, inhibiteurs calciques, antifongiques azolés, inhibiteurs de protéase, érythromycine, clarithromycine, josamycine, télithromycine	x	x	x	

Certains médicaments utilisés en association avec les inhibiteurs de BRAF ou les inhibiteurs MEK sont susceptibles de diminuer l'exposition à l'IPK, et ainsi de diminuer l'efficacité clinique de l'IPK. Le retentissement clinique d'une interaction validée au plan pharmacocinétique n'est pas certain en l'absence d'une démonstration formelle.

Diminution possible de la concentration plasmatique de l'IPK				
	dabrafénib	vémurafénib	cobimétinib	tramétinib
Inducteurs puissants CYP P450 Alcool (en prise chronique), tabac, millepertuis, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine, éfavirenz, évirapine, griséofulvine	x	x	x	
Modificateurs du pH gastrique (utilisation possible des hydroxydes d'aluminium et de magnésium en respectant un intervalle de 2 heures avec la prise de l'IPK) IPP, anti-H2, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium	x			





MÉDICAMENTS DONT LA PHARMACOCINÉTIQUE PEUT ÊTRE ALTÉRÉE PAR L'IPK

Certains IPK ciblant BRAF et MEK sont susceptibles d'influencer la pharmacocinétique des composés associés lors de coadministration. Chez les patients recevant un médicament à marge thérapeutique étroite, il est recommandé de prendre en compte ce risque.

Augmentation possible de la concentration plasmatique de l'IPK				
	dabrafénib	vémurafénib	cobimétinib	tramétinib
Warfarine	X	X		
Substrat de la BCRP rosuvastatine, pitavastatine, topotécan, sulfasalazine				X

Diminution possible de la concentration plasmatique de l'IPK				
	dabrafénib	vémurafénib	cobimétinib	tramétinib
Pilule contraceptive (l'utilisation d'un autre moyen contraceptif est recommandée) Œstroprogestatifs	X	X		
Digoxine	X	X		





ABRÉVIATIONS

- **ALAT** : Alanine aminotransférase
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- **APA** : Activité physique adaptée
- **ARA II** : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
- **ASAT** : Aspartate aminotransférase
- **BNP** : *Brain natriuretic peptide*
- **CRPV** : Centre régional de pharmacovigilance
- **DRESS** : *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*
- **ECBU** : Examen cytbactériologique des urines
- **FEVG** : Fraction d'éjection ventriculaire gauche
- **IEC** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
- **IPK** : Inhibiteur de protéine kinase
- **LSN** : Limites supérieures à la normale
- **NT-proBNP** : *N-terminal pro brain natriuretic peptide*
- **RCP** : Résumé des caractéristiques du produit





RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES

DONNÉES RÉGLEMENTAIRES DES MOLÉCULES

- Résumé des caractéristiques du produit ZELBORAF®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>, consulté le 3 juin 2015.
- EU Risk Management Plan, Vemurafenib (ZELBORAF®), laboratoire ROCHE, version 8.0, document mis à disposition par l'ANSM.
- ZELBORAF® (vémurafénib) et risque de potentialisation de la toxicité radio-induite, lettre aux professionnels de santé, information transmise sous l'autorité de l'ANSM, consulté en octobre 2015.
- Résumé des caractéristiques du produit TAFINLAR®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>, consulté le 3 juin 2015.
- EU Risk Management Plan, Dabrafenib (TAFINLAR®), laboratoire GlaxoSmithKline, version 5.0, document mis à disposition par l'ANSM.
- Résumé des caractéristiques du produit MEKINIST®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>, consulté le 3 juin 2015.
- EU Risk Management Plan, Trametinib (MEKINIST®), laboratoire GlaxoSmithKline, version 09, document mis à disposition par l'ANSM.
- Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, Cobimetinib 20 mg (laboratoire ROCHE), <http://ansm.sante.fr/>, version 1, consulté le 19 juin 2015.

BASES DE DONNÉES CONSULTÉES

- Base européenne de pharmacovigilance EUDRA-Vigilance (interrogation par l'ANSM)
- CredibleMeds : <https://www.crediblemeds.org/>
- Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT): <http://www.lecrat.org/>
- Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses\(offset\)/0#med](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses(offset)/0#med)

RECOMMANDATIONS PUBLIÉES DANS LA LITTÉRATURE MÉDICALE

- Belum VR, Fischer A, Choi JN, Lacouture ME. Dermatological adverse events from BRAF inhibitors: a growing problem. *Curr Oncol Rep* 2013;15(3):249-59.
- Choe CH, McArthur GA, Caro I, Kempen JH, Amaravadi RK. Ocular Toxicity in BRAF Mutant Cutaneous Melanoma Patients Treated With Vemurafenib. *Am J Ophthalmol* 2014.
- Lacouture ME, Duvic M, Hauschild A, Prieto VG, Robert C, Schadendorf D, et al. Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *Oncologist* 2013;18(3):314-22.
- Lee CI, Menzies AM, Haydu LE, Azer M, Clements A, Kefford RF, et al. Features and management of pyrexia with combined dabrafenib and trametinib in metastatic melanoma. *Melanoma Res* 2014;24(5):468-74.
- Lemech C, Arkenau HT. Novel treatments for metastatic cutaneous melanoma and the management of emergent toxicities. *Clin Med Insights Oncol* 2012;6:53-66.
- Manousaridis I, Mavridou S, Goerd S, Leverkus M, Utikal J. Cutaneous side effects of inhibitors of the RAS/RAF/MEK/ERK signalling pathway and their management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(1):11-8.
- Menzies AM, Ashworth MT, Swann S, Kefford RF, Flaherty K, Weber J, et al. Characteristics of pyrexia in BRAFV600E/K metastatic melanoma patients treated with combined dabrafenib and trametinib in a phase I/II clinical trial. *Ann Oncol* 2015;26(2):415-21.
- Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop JA, Gore ME, Larkin J, Fearfield L. Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin. *Br J Dermatol* 2012;167(5):987-94.
- van der Noll R, Leijen S, Neuteboom GH, Beijnen JH, Schellens JH. Effect of inhibition of the FGFR-MAPK signaling pathway on the development of ocular toxicities. *Cancer Treat Rev* 2013;39(6):664-72.
- Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol* 2015;7(2):122-36.

AUTRES RECOMMANDATIONS

- Basch E, Hesketh PJ, Kris MG, Prestrud AA, Temin S, Lyman GH. Antiemetics: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Oncol Pract* 2011;7(6):395-8.
- Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014;32(17):1840-50.
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de AE, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii155-vii166.
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2500-10.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Antiemesis V1.2015 [online]. 01/04/2015. Disponible: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cancer-Related Fatigue V2.2015 [online]. 22/01/2015. Disponible: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- Peccatori FA, Azim HA, Jr., Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi160-vi170.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15(10):1063-93.
- Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v232-v243.

AUTRES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Brugière C, Stefan A, Morice C, Cornet E, Moreau A, Allouche S, et al. Vemurafenib skin phototoxicity is indirectly linked to ultraviolet A minimal erythema dose decrease. *Br J Dermatol* 2014;171(6):1529-32.
- Boudewijns S, Gerritsen WR, Koornstra RH. Case series: indoor-photosensitivity caused by fluorescent lamps in patients treated with vemurafenib for metastatic melanoma. *BMC Cancer* 2014;14:967.
- Gabeff R, Dutartre H, Khammari A, Boisrobert A, Nguyen JM, Quereux G, et al. Phototoxicity of B-RAF inhibitors: Exclusively due to UVA radiation and rapidly regressive. *Eur J Dermatol* 2015.
- Gelot P, Dutartre H, Khammari A, Boisrobert A, Schmitt C, Deybach JC, et al. Vemurafenib: an unusual UVA-induced photosensitivity. *Exp Dermatol* 2013;22(4):297-8.
- Hecht M, Zimmer L, Loquai C, Weishaupt C, Gutzmer R, Schuster B, et al. Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy-mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. *Ann Oncol* 2015 Jun;26(6):1238-44.
- Jhaveri KD, Sakhiya V, Fishbane S. Nephrotoxicity of the BRAF Inhibitors Vemurafenib and Dabrafenib. *JAMA Oncol* 2015 Jun 25.
- Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liszkay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1867-76.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372(1):30-9.
- Zahnreich S, Mayer A, Loquai C, Grabbe S, Schmidberger H. Radiotherapy with BRAF inhibitor therapy for melanoma: progress and possibilities. *Future Oncol* 2015 Nov 30.



COORDINATION DU PROJET POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- FINZI Jonathan, responsable de projet, Recommandations et Bon Usage du Médicament
- MOREL Daphné, interne en pharmacie, Recommandations et Bon Usage du Médicament

GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail pluridisciplinaire a été constitué par l'INCa pour élaborer les recommandations sur la prévention et la gestion des toxicités des inhibiteurs de BRAF/MEK, des inhibiteurs de la voie Hedgehog, des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant EGFR et des inhibiteurs de ALK.

- **BOUDOU-ROUQUETTE Pascaline**, oncologue médical, hôpital Cochin, Paris
- **CAUTELA Jennifer**, cardiologue, hôpital Nord, Marseille
- **CLAIRAZ-MAHION Béatrice**, pharmacien officinal, Châtenay-Malabry
- **CLEMENT-DUCHENE Christelle**, pneumologue cancérologue, Institut de cancérologie de Lorraine, Nancy
- **DELUBAC Hugo**, médecin généraliste, Arles
- **DRENO Brigitte**, dermatologue cancérologue, CHU, Nantes
- **DUBOIS Élianne**, infirmière, centre Georges-François-Leclerc, Dijon
- **DUTRIAUX Caroline**, dermatologue cancérologue, CHU, Bordeaux
- **GIRARD Nicolas**, pneumologue cancérologue, hôpital Louis-Pradel, Lyon
- **JEUDY Géraldine**, dermatologue cancérologue, CHU, Dijon
- **LABROSSE Hélène**, pharmacien, Réseau Espace Santé-Cancer, Lyon
- **LAGRANGE Aurélie**, médecin généraliste, Centre Georges-François-Leclerc, Dijon

- **MASSIANI Marie-Ange**, pneumologue cancérologue, hôpital Curie, Saint-Cloud
- **MONZAT Doreya**, pharmacien, OMEDIT Haute-Normandie, Rouen
- **PAQUES Michel**, ophtalmologiste, hôpital des Quinze-Vingts, Paris
- **QUILLET Alexandre**, médecin pharmacovigilant, CHU, Poitiers
- **THOMAS Luc**, dermatologue cancérologue, Hospices civils de Lyon, Lyon
- **TOURNAMILLE Jean-François**, pharmacien hospitalier, CHU, Tours

REPRÉSENTANTS INSTITUTIONNELS

- **BRUNEL Liora**, évaluateur pharmacovigilance, ANSM
- **GROSJEAN Ghislain**, évaluateur publicité, ANSM
- **GAZIN Vincent**, chef de pôle oncologie solide, ANSM

AUTRES CONTRIBUTEURS POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **SCEMAMA Olivier**, responsable de département Recommandations et Bon Usage du Médicament
- **BELORGEY Chantal**, directrice, Direction Recommandations, Médicament et Qualité de l'Expertise
- **DE PERETTI Camille**, documentaliste, Recommandations et Bon Usage du Médicament

PANEL DE RELECTEURS

- **AUBIN François**, dermatologue, CHU de Besançon, Besançon, Franche-Comté
- **BEYLOT-BARRY Marie**, dermatologue, hôpital Saint-André, Bordeaux, Aquitaine
- **BONNIAUD Bertille**, dermatologue, CHU Dijon, Dijon, Bourgogne
- **BREILH Dominique**, pharmacien, CHU de Bordeaux, Pessac, Aquitaine
- **BRIGANT Fanny**, dermatologue, CH de Saint-Quentin, Saint-Quentin, Picardie
- **CHARLES Julie**, dermatologue, CHU de Grenoble, Grenoble, Rhône-Alpes
- **DADBAN Ali**, dermatologue, CHU Amiens, Amiens, Picardie
- **DALAC-RAT Sophie**, dermatologue, CHU Dijon, Dijon, Bourgogne
- **DALLE Stéphane**, dermatologue, centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite, Rhône-Alpes
- **DESMEDT Ève**, dermatologue, CHRU Lille, Lille, Nord-Pas-de-Calais
- **DINULESCU Monica**, dermatologue, CHU Pontchaillou, Rennes, Bretagne
- **DU THANT Aurélie**, dermatologue, CHRU de Montpellier, Montpellier, Languedoc-Roussillon
- **FAVORITI Hervé**, médecin généraliste, Caluire-et-Cuire, Rhône-Alpes
- **GEOFFROIS Lionnel**, oncologue médical, Institut de cancérologie de Lorraine, Nancy, Lorraine
- **GRANEL-BROCARD Florence**, dermatologue, CHU Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, Lorraine
- **GUARINO Valentina**, pharmacien, CH Champagne Sud-Troyes, Troyes, Champagne-Ardenne
- **HERVIEU Alice**, dermatologue, centre Georges-François-Leclerc, Dijon, Bourgogne
- **ISAMBERT Nicolas**, oncologue médical, centre Georges-François-Leclerc, Dijon, Bourgogne
- **LEGOUPIL Delphine**, dermatologue, CHU Morvan, Brest, Bretagne
- **LEMARIGNIER Christelle**, pharmacien, Hôpitaux civils de Colmar, Colmar, Alsace
- **LITROWSKI Noémie**, dermatologue, hôpital Jacques-Monod, Havre, Haute-Normandie
- **LOGNOS Béatrice**, médecin généraliste, Saint-Georges-d'Orques, Languedoc-Roussillon
- **LORTAL Barbara**, pharmacien, institut Bergonié CLCC, Bordeaux, Aquitaine
- **MADELAINE Isabelle**, pharmacien, hôpital Saint-Louis, Paris, Île-de-France
- **MAINDRAULT GOEBEL Frédérique**, oncologue médical, hôpital Saint-Antoine, Paris, Île-de-France
- **MANSARD Sandrine**, dermatologue, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, Auvergne
- **MODIANO Philippe**, dermatologue, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Lille, Nord-Pas-de-Calais
- **MONTAUDIE Henri**, dermatologue, hôpital Archet, CHU de Nice, Nice, Provence-Côte d'Azur
- **M'SADEK Amel**, infirmière, centre Eugène-Marquis, Rennes, Bretagne
- **NAJI Monia**, dermatologue, CHU de Poitiers, Poitiers, Poitou-Charentes
- **OLLIVAUD Laurence**, dermatologue, hôpital Henri-Mondor et activité libérale, Créteil et Charenton, Île-de-France
- **PEUVREL Lucie**, dermatologue, CHU de Nantes, Nantes, Pays de la Loire
- **QUEREUX Gaëlle**, dermatologue, CHU de Nantes, Nantes, Pays de la Loire
- **ROCHOY Michaël**, médecin généraliste, Outreau, Nord-Pas-de-Calais
- **SIBAUD Vincent**, dermatologue, Institut universitaire du cancer, Toulouse, Midi-Pyrénées
- **SICARD Jérôme**, pharmacien, Châlons-en-Champagne, Champagne-Ardenne
- **STEFAN Andreea**, dermatologue, CHU DE Caen, Caen, Basse-Normandie
- **THUNY Franck**, cardiologue, hôpital Nord, Marseille, Provence-Côte d'Azur
- **TRUCHETET François**, dermatologue, CHR Metz Thionville, Thionville, Lorraine
- **ZARAGOZA Julia**, dermatologue, CHU Trousseau, Tours, Centre-Val de Loire



PRÉSENTATION GÉNÉRALE DES RECOMMANDATIONS

La méthode d'élaboration des recommandations ainsi que la doctrine pour l'analyse des liens d'intérêts des experts sont disponibles sur le site de l'INCa (www.e-cancer.fr).

Le nombre de patients ayant un cancer et recevant un anticancéreux administré par voie orale a augmenté de façon importante ces dernières années. Ce phénomène s'explique d'abord par un nombre croissant de molécules *per os* disponibles. Par ailleurs, la majorité des molécules *per os* qui sont arrivées sur le marché depuis 2001 appartiennent à la classe des thérapies ciblées. Ces thérapies ciblées se distinguent souvent des chimiothérapies conventionnelles par une prise au long cours, jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. La population prévalente des patients recevant un anticancéreux par voie orale augmente en conséquence, les patients pouvant rester sous traitement plusieurs années.

Les anticancéreux par voie orale ne sont pas une simple alternative à la voie injectable. Mis à part le cas des quelques molécules cytotoxiques, il n'y a le plus souvent pas d'équivalent injectable.

Au-delà d'une modalité d'administration différente, les anticancéreux *per os* sont le plus souvent des innovations thérapeutiques ayant démontré un gain d'efficacité soit chez des patients en situation d'échec thérapeutique soit en première ligne de traitement. Certaines sont devenues le traitement de référence dans l'indication qu'elles traitent.

Pour autant, la fréquence des effets indésirables associés aux anticancéreux *per os* et leurs niveaux de gravité restent élevés. Les équipes hospitalières sont d'ailleurs fortement sollicitées par les patients pour faire face à ces toxicités qui apparaissent le plus souvent en ville. Les professionnels de santé de ville (médecins généralistes, pharmaciens d'officine, infirmiers libéraux) sont également concernés par la prise en charge de ces patients.

La diffusion de recommandations à tous les professionnels de santé susceptibles de rencontrer ces patients a pour objectifs de permettre de gérer plus efficacement les toxicités les moins graves, d'éviter le recours à certaines hospitalisations et d'orienter rapidement les patients nécessitant une prise en charge spécialisée en cas de toxicités plus importantes (notamment lorsqu'un arrêt de traitement ou une adaptation de la posologie peuvent être requis). L'amélioration de la tolérance devrait également être associée à une meilleure observance du traitement et de ce fait à une plus grande efficacité.

En outre, ces recommandations devraient permettre d'homogénéiser la prise en charge sur le territoire.

Ce document s'adresse aux professionnels de santé, oncologues médicaux, spécialistes d'organes, médecins généralistes, pharmaciens et infirmiers notamment ; il constitue un outil d'aide à la pratique pour le suivi partagé des patients recevant un inhibiteur de protéine kinase ciblant BRAF ou MEK.

Ce document propose des mesures à mettre en œuvre pour prévenir certains effets indésirables, les modalités de leur détection précoce et les conduites à tenir en cas de toxicité avérée.

Ces recommandations ont été élaborées par un groupe pluridisciplinaire d'experts (professionnels de santé ou représentants de patients) coordonné par l'Institut national du cancer.

Les recommandations élaborées ne sont pas strictement superposables aux RCP des molécules. Elles reposent sur les documents réglementaires en vigueur des molécules concernées (résumés des caractéristiques produit et Plan de gestion de risque fournis par l'ANSM) mais aussi sur une revue des recommandations publiées dans la littérature médicale et des données de pharmacovigilance.

Elles ont le plus souvent été formulées en l'absence de données robustes (par exemple issues d'essais cliniques comparant plusieurs conduites à tenir pour la prévention ou la gestion des effets indésirables) mais en s'appuyant sur l'expérience et l'avis du groupe de travail. Des contributions extérieures au groupe de travail et l'avis d'un panel de relecteurs ont également été collectés.

Les représentants de patients ont également été consultés sur les modalités de leur suivi et sur leur perception des effets indésirables.

La fréquence et la nature des effets indésirables sont susceptibles de varier en fonction des molécules. Des incertitudes demeurent sur ces différences en l'absence de données comparatives directes et en raison de données d'exposition hétérogènes entre toutes ces molécules (liées à des reculs d'utilisation et à des tailles de populations exposées différents). Par ailleurs, les données de sécurité sont en grande partie issues des essais cliniques qui ne sont pas complètement représentatifs de la pratique quotidienne, en termes de caractéristiques de patients et de surveillance.

Dans ce contexte, il a été retenu une présentation par classe d'effets indésirables, considérant qu'une vigilance était nécessaire vis-à-vis de tous les effets indésirables associés à la classe des inhibiteurs de protéine kinase ciblant BRAF ou MEK.

Le niveau de cette vigilance est à moduler en fonction de la molécule reçue et du contexte thérapeutique (notamment des facteurs de risque du patient).

Le choix a été fait de ne retenir dans le cadre de ce travail que les effets indésirables qui peuvent être prévenus ou pour lesquels une prise en charge spécifique peut être proposée. La fréquence et le niveau de gravité ont également été pris en compte dans le choix des effets indésirables abordés.

En outre, de nouvelles connaissances sur la tolérance des molécules peuvent être acquises par le biais de la pharmacovigilance après l'octroi d'AMM.

L'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM est répertorié dans le résumé des caractéristiques produit (RCP) des molécules, et les professionnels de santé doivent s'y référer pour obtenir une information exhaustive sur leur tolérance. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments⁶ ou sur le site de l'EMA⁷. Il en est de même s'agissant des médicaments et des règles de bon usage.

6. Base de données publique des médicaments sur le site du ministère de la Santé: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
 7. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.