

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ZELBORAF (vemurafenib), inhibiteur de la protéine kinase BRAF

Progrès thérapeutique modéré dans le mélanome non résecable ou métastatique avec mutation BRAF V600

L'essentiel

- ZELBORAF a l'AMM en monothérapie dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.
- ZELBORAF est une thérapie ciblée. Il augmente de façon modeste la survie globale du patient atteint de mélanome avec mutation BRAF V600, mais au prix d'un risque accru de carcinome cutané.

Stratégie thérapeutique

- Le pronostic du mélanome métastatique (stade IV) est défavorable (médiane de survie de 7 mois) en dépit des chimiothérapies, dont le taux de réponse est de l'ordre de 20 % et dont celui de rémission complète est inférieur à 5 %. Les chimiothérapies utilisées sont : dacarbazine, fotémustine, témozolomide et interleukine, ou des associations telles que: cisplatine + dacarbazine ou temozolomide ± IL-2 ou interféron alfa.
 - En cas de mélanome métastatique limité, la résection chirurgicale des métastases est recommandée, suivie, si elle a été incomplète, du traitement des métastases disséminées.
 - En cas de mélanome métastatique disséminé, donc non résecable, le traitement varie selon la présence ou l'absence de métastase cérébrale :
 - en l'absence de métastase cérébrale, une des chimiothérapies sus-citées est proposée ;
 - en cas de métastase cérébrale, une chimiothérapie peut être associée aux corticoïdes et à la radiothérapie.
 - Le traitement actuel est, selon les experts, orienté en fonction de l'existence ou non d'une mutation B-RAF (présente dans 40 à 60 % des cas). En cas de mutation B-RAF, le traitement proposé est le vemurafenib, qui était jusqu'alors obtenu en ATU.
- Les récurrences de mélanome sont résistantes à la plupart des thérapeutiques, notamment à la dacarbazine ou aux cytokines. L'ipilimumab (YERVOY), qui a l'AMM au stade avancé en échec à au moins une ligne de chimiothérapie, est réservé aux mélanomes sans mutation B-RAF.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
ZELBORAF constitue un traitement du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Données cliniques

- En première ligne, le vemurafenib a été évalué dans une étude randomisée ouverte comparativement à la dacarbazine, chez 675 patients atteints d'un mélanome de stade IIIc non résecable ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600, non prétraités. La survie globale et la survie sans progression étaient les co-critères principaux de jugement.
 - Une analyse intermédiaire de la survie globale était prévue au protocole lorsque le nombre de décès requis pour l'analyse finale de la survie sans progression était atteint. Elle a montré :
 - une médiane estimée de survie globale supérieure dans le groupe vemurafenib à celle dans le groupe dacarbazine : 9,23 mois [8,05 ; non atteinte] *versus* 7,75 mois [6,28 ; 10,28], soit un gain absolu de 1,48 mois (HRIC 95 % = 0,37 [0,26 ; 0,55]).
 - une médiane de survie sans progression de 5,32 mois [4,86 ; 6,57] *versus* 1,61 mois [1,58 ; 1,74] ($p < 0,0001$), soit un gain absolu de 3,71 mois.
 - un taux de meilleure réponse globale (réponse complète ou réponse partielle) de 48,4 % (dont 47,5 % de réponses partielles) *versus* 5,5 % (dont 100 % de réponses partielles) ($p < 0,0001$).
 - L'analyse de la survie globale avec un suivi supplémentaire de 9 mois a montré une médiane de survie globale de 13,2 mois [12,0 ; 15,0] dans le groupe vemurafenib *versus* 9,6 mois [7,9 ; 11,8] dans le groupe dacarbazine, soit un gain absolu de 3,6 mois.

- En seconde ligne et plus, le vemurafenib a été évalué dans une étude non comparative chez 132 patients atteints d'un mélanome métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 et ayant déjà reçu au moins un traitement.
 - Après un suivi médian de 6,87 mois :
 - le taux de réponse globale a été de 52 % (69/132) ;
 - la médiane de survie sans progression a été de 6,1 mois ;
 - la médiane de survie globale n'était pas atteinte.
 - Après un suivi médian de 12,9 mois, la médiane de survie globale était de 15,9 mois [11,6 ; 18,3].
- Les données de tolérance sont limitées du fait du suivi court dans l'étude pivot (médiane d'environ 3 mois). Chez des patients traités par vemurafenib ont été rapportés des carcinomes épidermoïdes cutanés (environ 20 %). Les autres événements classés comme plus fréquents (≥ 30 %) ont été des arthralgies, des réactions de photosensibilité, des nausées et des alopécies.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ZELBORAF est important.
- ZELBORAF apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) dans la stratégie de traitement du mélanome non résecable ou métastatique et porteur d'une mutation BRAF V600.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

