

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

MEKINIST (trametinib), inhibiteur de protéine kinase

Progrès thérapeutique modéré en 1^{ère} ligne de traitement du mélanome non résecable ou métastatique, chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600

L'essentiel

- MEKINIST a désormais l'AMM en association au dabrafenib, dans le traitement des adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.
- L'association MEKINIST au dabrafenib permet d'obtenir une amélioration en termes de survie sans progression et de survie globale par rapport au dabrafenib seul.

Indications préexistantes

- MEKINIST a déjà l'AMM en monothérapie dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600.
- Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résecable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de la présence d'une mutation B-RAF de la tumeur :
En cas de mutation B-RAF, le traitement comprend en premier lieu une thérapie ciblée par inhibiteurs de B-RAF en monothérapie représentés par vemurafenib (ZELBORAF) ou dabrafenib (TAFINLAR).
La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue et notamment le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en première ligne.
- En deuxième ligne de traitement, le nivolumab et le pembrolizumab sont recommandés. L'association dabrafenib + trametinib n'est pas recommandée en deuxième ligne de traitement chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de B-RAF en monothérapie en première ligne de traitement.
- Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
MEKINIST, en association au dabrafenib (TAFINLAR), est un traitement de 1^{ère} intention dans la prise en charge du mélanome non résecable ou métastatique porteur de la mutation B-RAF V600. Il n'a pas de place en monothérapie chez les porteurs de la mutation B-RAF V600.

Données cliniques

- Dans une étude randomisée en double aveugle, ayant inclus 423 patients ayant un mélanome non résecable ou métastatique et porteurs d'une mutation B-RAF V600, la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été estimée à 9,3 mois dans le groupe trametinib + dabrafenib versus 8,8 mois dans le groupe dabrafenib (11,0 mois versus 8,8 mois lors de l'analyse finale) : HR = 0,75 ; IC95% = [0,57-0,99] ; p=0,035. La médiane de survie globale (critère de jugement secondaire évalué selon l'analyse hiérarchique séquentielle prévue au protocole) a été de 25,1 mois dans le groupe trametinib + dabrafenib versus 18,7 mois dans le groupe dabrafenib : HR = 0,71 ; IC95% = [0,55-0,92] ; p=0,011.
- Dans une étude randomisée, ouverte, réalisée chez 704 adultes ayant un mélanome non résecable ou métastatique et porteurs d'une mutation B-RAF, le pourcentage de patients décédés a été de 28% (100/352) dans le groupe trametinib + dabrafenib et de 35% (122/352) dans le groupe vemurafenib : HR = 0,69 ; IC95% = [0,53-0,89] ; p=0,005 (soit p<0,0214 prévue sur cette analyse intermédiaire).

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe trametinib + dabrafenib. Elle a été estimée à 17,2 mois dans le groupe vemurafenib (25,6 mois versus 18,0 mois lors de l'analyse finale).

- Les principaux événements indésirables survenus dans le groupe trametinib + dabrafenib par rapport au groupe inhibiteur de B-RAF en monothérapie (dabrafenib ou vemurafenib) ont été : fièvre (53 à 57% versus 21 à 33%), nausées (34 à 35% versus 27 à 36%), vomissements (25 à 29% versus 14 à 15%), hypertension artérielle (25 à 26% versus 16 à 24%), diarrhée (30 à 32% versus 16 à 38%), frissons (31% versus 8 à 17%). En revanche les événements indésirables cutanés ont été moins fréquemment observés avec l'association trametinib + dabrafenib versus inhibiteur de B-RAF en monothérapie : hyperkératose (4 à 7% versus 25 à 35%), alopecie (6 à 9% versus 28 à 39%), syndrome mains-pieds (érythrodyesthésies et kératodermies) (4 à 7% versus 25 à 30%), papillomes cutanés (2% versus 22 à 23%), réactions de photosensibilité (4% versus 22%), carcinomes épidermoïdes (1% versus 5 à 10%) et basocellulaires (3% versus 6%)

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par MEKINIST est important.
- MEKINIST apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) dans cette indication.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 janvier 2016 (CT-14705) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ * 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 collectivité.

** 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 »