

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

BRAFTOVI/MEKTOVI (encorafenib/binimetinib), association d'inhibiteurs anti BRAF et anti MEK



Intérêt clinique modéré en association dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique, chez les adultes porteurs d'une mutation BRAF V600 mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique.

L'essentiel

- ▶ BRAFTOVI/MEKTOVI a l'AMM dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique, chez les adultes porteurs d'une mutation BRAF V600.
- ▶ L'association encorafenib 450 mg / binimetinib 90 mg a démontré sa supériorité par rapport au vemurafenib sur la survie sans progression: 14,9 mois versus 7,3 mois correspondant à un gain en valeur absolu de +7,6 mois.
- ▶ Elle n'a pas démontré d'amélioration de la survie globale.

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 BRAF V600 de la tumeur.
- La stratégie thérapeutique de prise en charge du mélanome métastatique a intégré dans l'arsenal thérapeutique de l'immunothérapie (OPDIVO, KEYTRUDA) et l'association des anti-BRAF aux anti-MEK.
- En cas de mutation BRAF V600, le traitement comprend en premier lieu une bithérapie ciblée comprenant l'association d'un inhibiteur de BRAF et d'un anti-MEK : dabrafenib + trametinib ou vemurafenib + cobimetinib. La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue ainsi que le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en première ligne.

■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Avec une démonstration d'un gain sur la survie sans progression par rapport au vemurafenib, comme pour les autres associations anti-BRAF/anti-MEK, et malgré l'absence de démonstration sur la survie globale, contrairement aux autres associations anti-BRAF/anti-MEK par rapport à la monothérapie par vemurafenib ou dabrafenib, BRAFTOVI/MEKTOVI est une option thérapeutique en 1^{ère} ligne de traitement des adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Données cliniques

- Une étude de phase III, multicentrique, en ouvert, randomisé, a évalué la supériorité de l'association encorafenib (300 mg ou 450 mg) et binimetinib par rapport au vemurafenib ou à l'encorafenib en monothérapie, sur la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS)
- La supériorité de l'association encorafenib 450 mg / binimetinib 90 mg a été démontrée par rapport à la monothérapie avec vemurafenib sur la PFS (critère de jugement principal) : 14,9 mois (IC95%= [11,0-18,5]) versus 7,3 mois (IC95%= [5,6-8,2]) avec un HR = 0,54 (IC95%= [0,41-0,71]), p<0,001 correspondant à un gain en valeur absolu de +7,6 mois.
- Il n'a pas été possible de comparer la survie globale pour l'association encorafenib (450 mg) / binimetinib (90 mg) compte tenu du test hiérarchisé prévoyant cette analyse en 4^e critère de jugement hiérarchisé, alors que le 2^e critère de jugement hiérarchisé était non significatif.

- La presque totalité des patients a rapporté un événement indésirable. La durée médiane d'exposition des patients a été de 51,2 semaines pour l'association encorafenib 450 mg / binimetinib 90 mg et de 31,4 semaines pour le groupe encorafenib en monothérapie. Environ la moitié des patients recevant l'association encorafenib/binimetinib a présenté des événements indésirables de grades 3 ou 4. Les événements indésirables survenus chez plus de 10 % des patients dans le groupe encorafenib 450 mg / binimetinib 90 mg mais chez moins de 10 % des patients du groupe encorafenib en monothérapie ont été : augmentation des CPK plasmatiques, douleur abdominale, vision trouble, anémie, vertiges, augmentation des ALT, hypertension, rhinopharyngite et œdème périphérique.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par BRAFTOVI/MEKTOVI est modéré.
- BRAFTOVI/MEKTOVI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.
- 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 12 juin 2019 (CT-17431) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 »