

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

TAFINLAR (dabrafenib), inhibiteur de protéine kinase (anti-BRAF)

MEKINIST (trametinib), inhibiteur de protéine kinase (anti-MEK)



Intérêt clinique important dans le traitement adjuvant d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète et progrès thérapeutique modéré dans la stratégie thérapeutique.

L'essentiel

- ▶ L'association TAFINLAR/MEKINIST a l'AMM dans le traitement adjuvant des adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.
- ▶ Cette association a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes d'amélioration de la survie sans récurrence après résection complète d'un mélanome cutané de stade III, porteur d'une mutation BRAF V600E/K, sans toutefois, démontrer à l'heure actuelle un gain en survie globale.
- ▶ Elle est un traitement de 1^{ère} intention dans son indication. En l'absence de donnée de comparaison directe, sa place vis-à-vis de l'immunothérapie par nivolumab en cas de mutation V600 de BRAF n'est pas connue.

Stratégie thérapeutique

- Dans le cadre du traitement adjuvant du mélanome à haut risque de récurrence, les points suivants étaient préconisés:
 - Evaluer les patients avec un mélanome de stade III réséqué pour administrer l'interféron en traitement adjuvant.
 - Les patients avec un envahissement ganglionnaire régional microscopique et/ou une lésion primaire ulcérée constituent ceux qui sont le plus susceptible de bénéficier de ce traitement.
 - Encourager la participation à des essais cliniques pour les patients avec un mélanome de stade IIIB ou plus.
- Selon les recommandations de la société française de dermatologie actualisées en novembre 2018, les patients atteints de stade III et dont le mélanome exprime une mutation V600 de BRAF sont éligibles à un traitement adjuvant, autant par l'association dabrafenib/trametinib que par une immunothérapie par un anti PD-1. En l'absence d'étude comparatives de ces deux stratégies, il n'y a pas d'argument permettant de recommander un traitement plutôt que l'autre.
En cas de tumeur BRAF sauvage, les patients sont éligibles à une immunothérapie par anti PD-1. Il n'y a pas d'argument permettant de privilégier un anti PD-1 plutôt qu'un autre.

■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

L'association TAFINLAR/MEKINIST est un traitement de 1^{ère} intention dans son indication.

Chez tous les patients, la FEVG doit être évaluée avant l'instauration du traitement, un mois après l'instauration du traitement, puis environ tous les 3 mois durant tout le traitement.

Données cliniques

- Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, versus placebo a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association dabrafenib + trametinib versus placebo chez des adultes atteints d'un mélanome cutané de stade III, porteur d'une mutation BRAF V600E/K, après résection complète. Un total de 870 patients ont été randomisés :

438 dans le groupe dabrafenib + trametinib et 432 dans le groupe placebo. L'âge médian était de 51 ans (18% avaient plus de 65 ans).

- A l'issue d'un suivi médian de 34 mois dans le groupe dabrafenib + trametinib et de 33 mois dans le groupe placebo, la médiane de survie sans récurrence (RFS, critère de jugement principal) a été de 16,6 mois dans le groupe placebo et n'a pas été atteinte dans le groupe dabrafenib + trametinib (HR= 0,47 ; IC95% [0,39 ; 0,58]). La survie globale était un critère de jugement secondaire hiérarchisé. Lors de l'analyse principale sur le critère de jugement principal (RFS), l'analyse intermédiaire sur la survie globale n'a pas montré de différence entre les deux groupes de traitement : seuls 153 décès ont été rapportés, 60 (14%) dans le groupe dabrafenib + trametinib et 93 (22%) dans le groupe placebo sur les 597 attendus pour l'analyse finale de la survie globale (NS).
- Le choix du comparateur (placebo) est acceptable dans la mesure où le comparateur actif historique (interféron) dispose d'une faible efficacité et d'un profil de tolérance peu favorable. L'incidence des arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) a été de 26% dans le groupe dabrafenib + trametinib et de 3% dans le groupe placebo. Les EI graves (EIG) ont été notés chez 36% des patients du groupe dabrafenib + trametinib versus 10% des patients du groupe placebo. Les seuls EIG jugés liés au traitement rapportés chez $\geq 1\%$ des patients du groupe dabrafenib + trametinib ont été une fièvre (15%), des frissons (3%) et des réductions de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (3%). Dans le groupe placebo, les réductions de la fraction d'éjection jugées liées au traitement ont été rapportées chez 1% des patients.

Conditions particulières de prescription

- Médicaments soumis à prescription hospitalière
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par TAFINLAR/MEKINIST est important dans l'indication de l'AMM.
- TAFINLAR/MEKINIST apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique.
- Avis favorable à la prise en charge en ville et 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 6 février 2019 (CT-17406)
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 »