



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 mai 2017

Date d'examen par la Commission : 19 avril 2017

dacarbazine

DETICENE 100 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion

B/10 flacon de poudre + ampoule de solvant de 10 mL (CIP : 34009 562 012 1 1)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DACARBAZINE LIPOMED 200 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion

B/10 flacons (CIP : 34009 576 956 7 5)

Laboratoire LIPOMED GMBH

DACARBAZINE MEDAC 100 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion

B/10 flacons (CIP : 34009 586 983 7 8)

DACARBAZINE MEDAC 500 mg, poudre pour solution pour perfusion

B/5 flacons (CIP : 34009 586 986 6 8)

Laboratoire MEDAC

Code ATC	L01AX04 (autres agents alkylants)
Motifs de l'examen	Réévaluation à la demande de la Commission Inscription aux Collectivités pour les spécialités DACARBAZINE MEDAC
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	Mélanome au stade avancé

DETICENE 100 mg

SMR	Le service médical rendu par DETICENE dans la prise en charge du mélanome au stade avancé est : - <u>modéré</u> en traitement de recours après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF (cf. paragraphe 05.4 Stratégie thérapeutique), - <u>insuffisant</u> pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations, notamment en première ligne de traitement.
ASMR	Au regard de l'évolution de la stratégie thérapeutique et en l'absence de donnée clinique en cas d'échappement des immunothérapies et/ou des thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF, la Commission considère que la spécialité DETICENE (dacarbazine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la prise en charge du mélanome au stade avancé.
ISP	La spécialité DETICENE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Depuis l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies dites ciblées, la chimiothérapie, dont la dacarbazine, n'a plus de place dans le traitement de première ligne du mélanome au stade avancé. Selon l'état général du patient, la dacarbazine garde une place limitée au traitement de recours du mélanome avancé en : - deuxième ou troisième ligne après échappement de l'immunothérapie, en l'absence de mutation B-RAF ; - troisième ou quatrième ligne après échappement de la bithérapie par anti-B-RAF et anti-MEK puis de l'immunothérapie, en cas de mutation B-RAF. En fonction du profil du patient, notamment ceux en mauvais état général et ayant des comorbidités et/ou avec LDH élevées, le recours aux seuls soins de support doit être discuté à ce stade de la prise en charge.

DACARBAZINE LIPOMED 200 mg

SMR	Le service médical rendu par DACARBAZINE LIPOMED dans la prise en charge du mélanome au stade avancé est : - <u>modéré</u> en traitement de recours après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF (cf. paragraphe 05.4 Stratégie thérapeutique), - <u>insuffisant</u> pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations, notamment en première ligne de traitement.
ASMR	Au regard de l'évolution de la stratégie thérapeutique et en l'absence de donnée clinique en cas d'échappement des immunothérapies et/ou des thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF, la Commission considère que la spécialité DACARBAZINE LIPOMED (dacarbazine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la prise en charge du mélanome au stade avancé.
ISP	La spécialité DACARBAZINE LIPOMED n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Depuis l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies dites ciblées, la chimiothérapie, dont la dacarbazine, n'a plus de place dans le traitement de première ligne du mélanome au stade avancé. Selon l'état général du patient, la dacarbazine garde une place limitée au traitement de recours du mélanome avancé en : - deuxième ou troisième ligne après échappement de l'immunothérapie, en l'absence de mutation B-RAF ; - troisième ou quatrième ligne après échappement de la bithérapie par anti-B-RAF et anti-MEK puis de l'immunothérapie, en cas de mutation B-RAF. En fonction du profil du patient, notamment ceux en mauvais état général et ayant des comorbidités et/ou avec LDH élevées, le recours aux seuls soins de support doit être discuté à ce stade de la prise en charge.

DACARBAZINE MEDAC 100 et 500 mg

SMR	Le service médical rendu par DACARBAZINE MEDAC dans la prise en charge du mélanome au stade avancé est : - <u>modéré</u> en traitement de recours après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF (cf. paragraphe 05.4 Stratégie thérapeutique), - <u>insuffisant</u> pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations, notamment en première ligne de traitement.
ASMR	Au regard de l'évolution de la stratégie thérapeutique et en l'absence de donnée clinique en cas d'échappement des immunothérapies et/ou des thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF, la Commission considère que les spécialités DACARBAZINE MEDAC (dacarbazine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la prise en charge du mélanome au stade avancé.
ISP	Les spécialités DACARBAZINE MEDAC ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Depuis l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies dites ciblées, la chimiothérapie, dont la dacarbazine, n'a plus de place dans le traitement de première ligne du mélanome au stade avancé. Selon l'état général du patient, la dacarbazine garde une place limitée au traitement de recours du mélanome avancé en : - deuxième ou troisième ligne après échappement de l'immunothérapie, en l'absence de mutation B-RAF ; - troisième ou quatrième ligne après échappement de la bithérapie par anti-B-RAF et anti-MEK puis de l'immunothérapie, en cas de mutation B-RAF. En fonction du profil du patient, notamment ceux en mauvais état général et ayant des comorbidités et/ou avec LDH élevées, le recours aux seuls soins de support doit être discuté à ce stade de la prise en charge.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	DETICENE : 24/10/1975 puis 12/12/1997 (procédure nationale) DACARBAZINE LIPOMED : 12/04/2010 (procédure décentralisée) DACARBAZINE MEDAC : 04/08/2014 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes et services en cancérologie, en hématologie et en oncologie médicale
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Immunosuppresseurs L01A Agents alkylants L01AX Autres agents alkylants L01AX04 dacarbazine

02 CONTEXTE

Suite à l'évaluation de différents médicaments (immunothérapie et thérapies dites ciblées) dans le traitement du mélanome au stade avancé qui ont modifié la stratégie thérapeutique, la commission de la Transparence a souhaité réévaluer les spécialités à base de dacarbazine.

La première spécialité à base de dacarbazine ayant obtenu une AMM a été la spécialité DETICENE en 1975. Cette spécialité a été inscrite sur la liste des spécialités agréées aux collectivités avant l'application du décret n°99-554 du 2 juillet 1999 relatif à l'inscription des médicaments sur les listes prévues aux articles L. 162- 17 du code de la sécurité sociale et L. 618 du code de la santé publique. De ce fait, la Commission ne s'était prononcée ni sur le SMR ni sur l'ASMR de ce médicament dans le traitement du mélanome au stade avancé. Plusieurs autres spécialités à base de dacarbazine ont été évaluées par la suite et ont obtenu un SMR important et pas d'ASMR par rapport à DETICENE. A ce jour, 3 spécialités sont inscrites sur la liste des spécialités agréées aux collectivités : DETICENE, DACARBAZINE LIPOMED et DACARBAZINE MEDAC. Il n'existe pas de groupe dacarbazine dans le répertoire des médicaments génériques (version mars 2017).

Par ailleurs, la Commission a souhaité réévaluer le SMR de la dacarbazine dans le traitement du lymphome non hodgkinien. Cette réévaluation fait l'objet d'un avis séparé pour DETICENE, seule spécialité à base de dacarbazine pour laquelle cette indication est validée par l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS

	DETICENE	DACARBAZINE LIPOMED	DACARBAZINE MEDAC
Indications (selon l'AMM)	Mélanomes malins - En chimiothérapie d'association dans les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, - et dans les sarcomes des tissus mous de l'adulte »	Mélanome malin métastatique - Maladie de Hodgkin à un stade avancé. - Sarcomes des tissus mous de l'adulte à un stade avancé (sauf mésothéliome et sarcome de Kaposi). »	Mélanome malin métastatique - Maladie de Hodgkin - Sarcomes des tissus mous de l'adulte »
Posologie dans le traitement du mélanome	« en monothérapie : les doses utilisées varient de 2,4 à 4,5 mg/kg/j pendant 4 à 5 jours. (N.B. : des doses plus élevées ont également été testées). »	« La dacarbazine peut être utilisée en monothérapie aux doses de 200 à 250 mg/m ² de surface corporelle/jour en injection IV pendant 5 jours toutes les 3 semaines. La dacarbazine peut être administrée soit par injection intraveineuse en bolus, soit en perfusion courte (sur 15-30 minutes). Il est également possible d'administrer 850 mg/m ² de surface corporelle à J1 puis une fois toutes les 3 semaines en perfusion intraveineuse. »	« La dacarbazine peut être utilisée en monothérapie aux doses de 200 à 250 mg/m ² de surface corporelle/jour en injection IV pendant 5 jours toutes les 3 semaines. La dacarbazine peut être administrée en perfusion courte de 30 minutes à 1 heure. Il est également possible d'administrer 1000 mg/m ² de surface corporelle à J1 puis une fois toutes les 3 semaines en perfusion intraveineuse. »

04 BESOIN MEDICAL

Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, lié à la transformation maligne de cellules pigmentaires de la peau, les mélanocytes.

Le taux de survie à 5 ans passe de 88% en cas de détection à un stade précoce, à 18% pour les stades III avancés non résécables, et à moins de 5% pour les mélanomes de stade IV (stade métastatique)¹.

La prise en charge actuelle en première ligne de traitement, du mélanome avancé (non résécable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas d'une mutation B-RAF de la tumeur (retrouvée dans 38% des cas²).

Les thérapies du mélanome sont en constante évolution ces dernières années avec l'intégration de nouvelles classes thérapeutiques : anti-BRAF et anti-MEK et immunothérapie, néanmoins il existe toujours un besoin thérapeutique pour de nouveaux médicaments qui auraient pour objectifs de : augmenter la survie globale, améliorer la tolérance et la qualité de vie des patients. De ce fait, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert.

¹ Avis YERVOY du 19/11/2014

² INCa. Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2013. Novembre 2014

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Depuis 2012, la stratégie thérapeutique de prise en charge du mélanome métastatique a connu de nombreuses évolutions, notamment par l'intégration dans l'arsenal thérapeutique de l'immunothérapie (en particulier nivolumab, pembrolizumab) ainsi que des associations d'un anti-B-RAF à un anti-MEK (ZELBORAF/COTELLIC ou TAFINLAR/MEKINIST). Au regard de la prise en charge médicale actuelle, ces traitements ne sont plus considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de la dacarbazine.

Les comparateurs pertinents sont donc les médicaments utilisés dans des lignes de traitement ultérieures à celles des médicaments cités ci-dessous.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* ident ique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
YERVOY (ipilimumab) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non	YERVOY est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique)	17/05/17	En monothérapie : - insuffisant en 2 ^{ème} ligne en présence de la mutation B-RAF - important : o en 2 ^{ème} ligne et plus en l'absence de mutation B-RAF o en 3 ^{ème} ligne et plus en présence de la mutation B-RAF.	Prenant en compte l'absence de données méthodologiquement recevables documentant l'efficacité et la tolérance de YERVOY dans les situations où il est désormais utilisé (2 ^{ème} ligne thérapeutique et plus en l'absence de mutation B-RAF et 3 ^{ème} ligne et plus en présence de mutation B-RAF), la Commission considère que YERVOY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de ces patients qui comporte la chimiothérapie et les soins de supports.	Oui
MUPHORAN (fotémustine) <i>Servier</i>	Oui	Mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales)	09/07/14	Important, uniquement en cas de métastases cérébrales	Prenant en compte à la fois : - les données disponibles fondées principalement sur une étude comparative versus dacarbazine ayant montré un gain modeste en termes de pourcentage de réponse globale, sans gain établi sur les critères cliniques tels que le temps jusqu'à progression ou la survie globale, et - l'évolution de la stratégie thérapeutique avec une place de plus en plus restreinte de la chimiothérapie au profit des thérapies ciblées et de l'immunothérapie, la Commission considère que MUPHORAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V,</u> inexistante) <u>dans la prise en charge du mélanome métastatique.</u>	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

On citera également, dans le cadre d'un usage hors AMM^{3,4}, le TEMODAL (temozolomide) du laboratoire MSD ainsi que les autres spécialités à base de temozolomide.

³ INCa. Recommandations professionnelles. Mélanome cutané métastatique. Rapport intégral. Septembre 2013 (en cours d'actualisation)

⁴ NCCN Guidelines, Melanoma Version 1.2017 - november 10, 2016

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les soins de support seuls.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

06 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

Avant la mise à disposition de l'immunothérapie et des thérapies dites ciblées en 2012, la dacarbazine était couramment utilisée dans les premières lignes de traitement, malgré l'absence d'effet démontré sur la survie. Depuis leur arrivée en 2012, la prise en charge du mélanome métastatique a été profondément modifiée notamment par l'intégration dans l'arsenal thérapeutique :

- des anti-B-RAF (ZELBORAF ou vemurafenib⁵, TAFINLAR ou dabrafenib⁶), seuls ou associés aux anti-MEK (COTELLIC ou cobimetinib⁷, MEKINIST ou trametinib⁸),
- de l'immunothérapie : YERVOY (ipilimumab)⁹, OPDIVO (nivolumab)¹⁰ et KEYTRUDA (pembrolizumab)¹¹.

Ces nouveaux traitements ont été principalement évalués en comparaison à la dacarbazine, considérée à l'époque comme le traitement de référence. Du fait de la démonstration d'une efficacité supérieure en termes de survie sans progression et/ou de survie globale, ils ont supplanté la dacarbazine. La place dans la stratégie thérapeutique des agents cytotoxiques, dont la dacarbazine, est désormais en dernière ligne de traitement. Les données cliniques fournies dans le dossier bibliographique de chaque laboratoire exploitant une spécialité à base de dacarbazine ne reflétant plus la pratique actuelle, elles ne permettent pas d'évaluer l'intérêt et/ou l'apport de la dacarbazine après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées. Par conséquent, elles ne seront pas retenues dans le cadre de cette évaluation. Elles sont listées en annexe, pour information.

Il est à noter qu'une étude ouverte, comparative versus la fotémustine, un comparateur cliniquement pertinent, est disponible dans traitement du mélanome métastatique dont 19% des patients avaient des métastases cérébrales¹². Cette étude, publiée en 2004 a déjà été évaluée par la commission de la Transparence à l'occasion de l'évaluation de la fotémustine (MUPHORAN) en 2006 et en 2014¹³. Toutefois, les patients inclus étaient en première ligne de traitement, ce qui ne reflète plus la prise en charge actuelle. Les principaux résultats de cette étude, sont rappelés ci-après à titre descriptif :

« les résultats de l'essai randomisé ayant comparé la fotémustine à la dacarbazine chez 229 patients adultes non prétraités atteints d'un mélanome malin disséminé a montré, à l'issue du traitement d'entretien, un pourcentage de réponse à la fotémustine supérieur à celui de la dacarbazine : 15,2% versus 6,8%, p=0,043.

Aucune différence n'a été observée entre la fotémustine et la dacarbazine en termes de :

⁵ Avis de la commission de la Transparence relatif à ZELBORAF en date du 03/10/2012

⁶ Avis de la commission de la Transparence relatif à TAFINLAR en dates du 07/05/2014 et du 30/11/2016

⁷ Avis de la commission de la Transparence relatif à COTELLIC en date du 16/03/2016

⁸ Avis de la commission de la Transparence relatif à MEKINIST en date du 20/01/2016

⁹ Avis de la commission de la Transparence relatif à YERVOY en dates du 14/12/2011, 06/11/2013 et 19/11/2014

¹⁰ Avis du Collège de la HAS relatif à OPDIVO en date du 13/01/2016

¹¹ Avis du Collège de la HAS relatif à KEYTRUDA en date du 16/03/2016

¹² Avril MF et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma : a phase III study. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 1118-25

¹³ Avis de la commission de la transparence relatif à MUPHORAN en dates du 01/02/2006 et du 09/07/2014

- durée médiane de réponse : 5,8 mois dans le groupe fotémustine et 6,9 mois dans le groupe dacarbazine,
- temps médian jusqu'à progression : 1,8 mois dans le groupe fotémustine et de 1,9 mois dans le groupe comparateur,
- durée médiane de survenue de métastases cérébrales chez les patients sans métastase cérébrale à l'inclusion : 22,7 mois dans le groupe fotémustine et de 7,2 mois dans le groupe dacarbazine ($p=0,059$),
- médiane de survie globale (7,3 versus 5,6 mois, $p=0,067$),
- qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire QLQ-C30. »

06.2 Effets indésirables

Comme avec les autres alkylants, la toxicité de la dacarbazine est principalement d'ordre hématologique (myélosuppression) et digestives (nausées et vomissements). Des troubles hépatobiliaires ont été également rapportés.

Plus rarement, une toxicité rénale peut survenir plus tardivement que pour les autres alkylants (environ 21 jours) et une toxicité sur le système nerveux central avec crises comitiales et démence a été rapportée avec des doses élevées de dacarbazine.

06.3 Données d'utilisation

Seules des données de vente (GERS hôpital) sont disponibles par spécialité. Elles suggèrent une diminution des volumes de vente toutes indications et spécialités confondues.

GERS hôpital	2012	2013	2014	2015	2016
DETICENE 100 mg	141 200	79 210	68 120	21 560	10 170
DACARBAZINE LIPOMED 200 mg	2 608	5 067	4 744	859	ND
DACARBAZINE MEDAC 100 mg	/	/	160*	9 440	11 540
DACARBAZINE MEDAC 500 mg	/	/	170*	23 275	25 310

* sur la période novembre-décembre 2014

06.4 Stratégie thérapeutique

La prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résécable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou non d'une mutation B-RAF de la tumeur^{3,14} :

- en l'absence de mutation B-RAF (B-RAF sauvage), le nivolumab (OPDIVO) ou le pembrolizumab (KEYTRUDA) sont recommandés en 1^{ère} ligne de traitement. L'association de l'ipilimumab au nivolumab est une option dans un sous-groupe restreint¹⁵. En 2^{ème} ligne de traitement, l'ipilimumab (YERVOY) représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTL4 (ipilimumab) après progression sous anti-PD1. En cas d'échappement, la chimiothérapie dont la dacarbazine se discute en troisième ligne. Selon les caractéristiques du patient et les toxicités apparues sous immunothérapie, l'utilisation de la dacarbazine peut également se discuter dès la seconde ligne en alternative à l'ipilimumab.
- en cas de mutation B-RAF, le traitement de première ligne repose sur une bithérapie ciblée (association d'un inhibiteur de B-RAF et d'un anti-MEK) : dabrafenib (TAFINLAR)

¹⁴ NCCN National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma, Version 1.2017. November 10, 2016

¹⁵ Cette option ne peut être proposée que dans le cadre d'une RCP à une population sélectionnée atteinte d'un mélanome au stade avancé : patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté et ne présentant pas de métastase cérébrale active, cf avis de la Commission de la Transparence relatif à OPDIVO en date du 3 mai 2017.

associé à trametinib (MEKINIST) ou vemurafenib (ZELBORAF) associé à cobimetinib (COTELLIC). Dans certains cas, l'utilisation d'une immunothérapie par anti PD-1 pourrait être proposée. En 2^{ème} ligne de traitement, après échec de la bithérapie ciblée, l'utilisation d'un anti PD1, le nivolumab (OPDIVO) ou bien le pembrolizumab (KEYTRUDA), sont recommandés. En troisième ligne, l'ipilimumab peut être proposé. Une chimiothérapie, dont la dacarbazine, se discute en quatrième ligne de traitement. Selon les caractéristiques du patient et les toxicités apparues sous immunothérapie, l'utilisation de la dacarbazine peut également se discuter en troisième ligne en alternative à l'ipilimumab.

Place de la dacarbazine dans la stratégie thérapeutique :

Depuis l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies dites ciblées, la chimiothérapie, dont la dacarbazine, n'a plus de place dans le traitement de première ligne du mélanome au stade avancé.

Selon l'état général du patient, la dacarbazine garde une place limitée au traitement de recours du mélanome avancé en :

- deuxième ou troisième ligne après échappement de l'immunothérapie, en l'absence de mutation B-RAF ;**
- troisième ou quatrième ligne après échappement de la bithérapie par anti-B-RAF et anti-MEK puis de l'immunothérapie, en cas de mutation B-RAF.**

En fonction du profil du patient, notamment ceux en mauvais état général et ayant des comorbidités et/ou avec LDH élevées, le recours aux seuls soins de support doit être discuté à ce stade de la prise en charge.

06.5 Population cible

La population cible de la dacarbazine dans le traitement du mélanome avancé ou métastatique correspond à la population qui, selon son état général, ses comorbidités et le taux de LDH est :

- soit en deuxième ou troisième ligne après échappement de l'immunothérapie, en l'absence de mutation B-RAF ;
- soit en troisième ou quatrième ligne après échappement de la bithérapie par anti-B-RAF et anti-MEK puis de l'immunothérapie, en cas de mutation B-RAF.

Des données précises ne sont pas disponibles permettant d'estimer :

- le nombre de patients selon la ligne de traitement après échec d'un traitement par immunothérapie et/ou par anti-B-RAF et anti-MEK conformément à la stratégie thérapeutique actuelle
- la proportion de patients éligibles à un traitement par chimiothérapie, telle que la dacarbazine, à ce stade de la maladie et au regard des alternatives.

Par conséquent, en l'état actuel des données, la Commission de la transparence considère qu'il n'est pas possible de calculer avec précision la population cible de la dacarbazine dans le cadre d'un traitement de recours du mélanome au stade avancé.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

07.1 DETICENE 100 mg

7.1.1 Service Médical Rendu

► Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, qui peut, lorsqu'il est avancé, se compliquer de métastases et engager le pronostic vital à court ou moyen terme.

► Il s'agit d'un traitement spécifique du mélanome à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité DETICENE est considéré comme moyen.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

Au vu des données cliniques disponibles et des stratégies thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité de la part de cette spécialité à base de dacarbazine. La transposabilité des résultats des études disponibles à la pratique clinique n'est plus possible du fait de l'évolution de la stratégie thérapeutique. Aucune donnée ne permet d'apprécier l'impact de cette spécialité en termes de qualité de vie. Cette spécialité n'a pas d'impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, la spécialité DETICENE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

► La monothérapie par dacarbazine n'a plus de place en première ligne de traitement dans la stratégie thérapeutique du mélanome avancé. Elle garde une place limitée en tant que traitement de recours après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF (cf. paragraphe 05.4 Stratégie thérapeutique).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DETICENE dans la prise en charge du mélanome au stade avancé est :

- modéré en traitement de recours après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF (cf. paragraphe 05.4 Stratégie thérapeutique),
- insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations, notamment en première ligne de traitement.

7.1.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au regard de l'évolution de la stratégie thérapeutique et en l'absence de donnée clinique en cas d'échappement des immunothérapies et/ou des thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF, la Commission considère que la spécialité DETICENE (dacarbazine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du mélanome au stade avancé.

7.1.3 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux Collectivités et divers services publics de la spécialité DETICENE dans le traitement de recours du mélanome au stade avancé, après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux Collectivités et divers services publics de la spécialité DETICENE dans les autres situations, notamment en première ligne de traitement du mélanome au stade avancé.

07.2 DACARBAZINE LIPOMED 200 mg

7.2.1 Service Médical Rendu

▮ Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, qui peut, lorsqu'il est avancé, se compliquer de métastases et engager le pronostic vital à court ou moyen terme.

▮ Il s'agit d'un traitement spécifique du mélanome à visée curative.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité DACARBAZINE LIPOMED est considéré comme moyen.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▮ Intérêt de santé publique :

Au vu des données cliniques disponibles et des stratégies thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité de la part de cette spécialité à base de dacarbazine. La transposabilité des résultats des études disponibles à la pratique clinique n'est plus possible du fait de l'évolution de la stratégie thérapeutique. Aucune donnée ne permet d'apprécier l'impact de cette spécialité en termes de qualité de vie. Cette spécialité n'a pas d'impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, la spécialité DACARBAZINE LIPOMED n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

▮ La monothérapie par dacarbazine n'a plus de place en première ligne de traitement dans la stratégie thérapeutique du mélanome avancé. Elle garde une place limitée en tant que traitement de recours après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF (cf. paragraphe 05.4 Stratégie thérapeutique).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DACARBAZINE LIPOMED dans la prise en charge du mélanome au stade avancé est :

- modéré en traitement de recours après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF (cf. paragraphe 05.4 Stratégie thérapeutique),
- insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations, notamment en première ligne de traitement.

7.2.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au regard de l'évolution de la stratégie thérapeutique et en l'absence de donnée clinique en cas d'échappement des immunothérapies et/ou des thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF, la Commission considère que la spécialité DACARBAZINE LIPOMED (dacarbazine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du mélanome au stade avancé.

7.2.3 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux Collectivités et divers services publics de la spécialité DACARBAZINE LIPOMED dans le traitement de recours du mélanome au stade avancé, après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux Collectivités et divers services publics de la spécialité DETICENE dans les autres situations, notamment en première ligne de traitement du mélanome au stade avancé.

07.3 DACARBAZINE MEDAC 100 mg et 500 mg

7.3.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, qui peut, lorsqu'il est avancé, se compliquer de métastases et engager le pronostic vital à court ou moyen terme.
- ▮ Il s'agit d'un traitement spécifique du mélanome à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités DACARBAZINE MEDAC est considéré comme moyen.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
 - ▮ Intérêt de santé publique :

Au vu des données cliniques disponibles et des stratégies thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité de la part des spécialités à base de dacarbazine. La transposabilité des résultats des études disponibles à la pratique clinique n'est plus possible du fait de l'évolution de la stratégie thérapeutique. Aucune donnée ne permet d'apprécier l'impact de cette spécialité en termes de qualité de vie. Ces spécialités n'ont pas d'impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, les spécialités DACARBAZINE MEDAC ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique.
- ▮ La monothérapie par dacarbazine n'a plus de place en première ligne de traitement dans la stratégie thérapeutique du mélanome avancé. Elle garde une place limitée en tant que traitement de recours après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF (cf paragraphe 05.4 Stratégie thérapeutique).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DACARBAZINE MEDAC dans la prise en charge du mélanome au stade avancé est :

- modéré en traitement de recours après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF (cf. paragraphe 05.4 Stratégie thérapeutique),
- insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations, notamment en première ligne de traitement.

7.3.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au regard de l'évolution de la stratégie thérapeutique et en l'absence de donnée clinique en cas d'échappement des immunothérapies et/ou des thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF, la Commission considère que les spécialités DACARBAZINE MEDAC (dacarbazine) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du mélanome au stade avancé.

7.3.3 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux Collectivités et divers services publics des spécialités DACARBAZINE MEDAC 100 mg et 500 mg dans le traitement de recours du mélanome au stade avancé, après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux Collectivités et divers services publics des spécialités DACARBAZINE MEDAC 100 mg et 500 mg dans les autres situations, notamment en première ligne de traitement du mélanome au stade avancé.

Principales données cliniques fournies par les exploitants de spécialités à base de dacarbazine

1. Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

- un rappel des données présentées dans le dossier d'AMM en 1975 puis en 1997
- une étude randomisée de phase II¹⁶ ayant comparé l'efficacité d'un traitement par l'ipilimumab, seul et en association à la dacarbazine
- une étude non comparative¹⁷ ayant évalué le taux et la durée de réponse à un traitement par l'association fotémustine-dacarbazine
- une étude randomisée ayant comparé l'efficacité de la fotémustine à celle de la dacarbazine¹² cf réf 10

2. Laboratoire LIPOMED GMBH

- une étude randomisée ayant comparé l'efficacité de la fotémustine à celle de la dacarbazine¹²
- une étude de phase III (BRIM-3) en première ligne de traitement ayant comparé le vemurafenib à la dacarbazine chez des patients porteurs d'une mutation B-RAF V600¹⁸
- une mise à jour des données de l'étude BRIM-3¹⁹
- une étude de phase III (BREAK3) en première ligne de traitement ayant comparé le daB-RAFenib à la dacarbazine chez des patients porteurs d'une mutation B-RAF V600E²⁰
- une étude ayant comparé le trametinib à la dacarbazine ou au paclitaxel chez des patients porteurs d'une mutation B-RAF V600E ou V600K²¹
- des études versus nivolumab en première ligne de traitement²² et chez des patients en échec de traitement²³

3. Laboratoire MEDAC

- une étude de phase III ayant comparé l'efficacité du temozolomide à celle de la dacarbazine en première ligne²⁴
- une analyse groupée descriptive des données individuelles de sous-groupes de patients adultes naïfs de chimiothérapie ou précédemment traités par une première ligne d'immunothérapie issues de quatre études cliniques
- une étude de phase III (BRIM-3) en première ligne de traitement ayant comparé le vemurafenib à la dacarbazine chez des patients porteurs d'une mutation B-RAF V600¹⁸
- une étude de phase III (BREAK3) en première ligne de traitement ayant comparé le daB-RAFenib à la dacarbazine chez des patients porteurs d'une mutation B-RAF V600E²⁰

¹⁶ Hersh EV, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD and al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. Invest New Drugs 2011;29(3):489-98

¹⁷ Avril MF, Bonnetterre J, Delaunay M, Grosshans E and al. Combination chemotherapy of dacarbazine and fotemustine in disseminated malignant melanoma. Experience of the French Study Group. Cancer Chemother Pharmacol. 1990;27(2):81-4

¹⁸ Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with B-RAF V600E mutation. N Engl J Med 2011; 364(26):2507-16

¹⁹ McArthur GA, Chapman PB, Robert C et al. Safety and efficacy of vemurafenib in B-RAF(V600E) and B-RAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol. 2014; 15(3):323-32

²⁰ Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M et al. DaB-RAFenib in B-RAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, openlabel, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012; 380(9839):358-65

²¹ Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M et al. Improved survival with MEK inhibition in B-RAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2012; 367(2):107-14

²² Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without B-RAF mutation. N Engl J Med. 2015 ; 372(4):320-30

²³ Weber JS, D'Angelo SP, Minor D et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015; 16(4):375-84

²⁴ Patel PM, Suci S, Mortier L. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). Eur J Cancer. 2011;47(10):1476-83