

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 mars 2018

Date d'examen par la Commission : 22 novembre 2017

L'avis de la commission de la Transparence adopté le 6 décembre 2017 a fait l'objet d'une audition le 7 mars 2018.

dabrafenib, trametinib

TAFINLAR 50 mg, gélule

Boîte de 120 gélules (CIP : 34009 275 496 7 0)

TAFINLAR 75 mg, gélule

Boîte de 120 gélules (CIP : 34009 275 497 3 1)

MEKINIST 0,5 mg, comprimé pelliculé

Flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 279 443 5 2)

MEKINIST 2 mg, comprimé pelliculé

Flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 279 447 0 3)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA

Code ATC	L01XE (inhibiteurs de la protéine kinase)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	MEKINIST (trametinib) : « en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600. » TAFINLAR (dabrafenib) : « en association au trametinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600. »

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	En l'état actuel du dossier, compte tenu de : - l'absence de donnée solide permettant d'établir la valeur pronostique de la positivité de BRAF V600 chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé ; - l'absence de donnée robuste comparative, versus des comparateurs cliniquement pertinents, notamment sur la survie globale versus chimiothérapie alors que cette comparaison était possible, ne permettant pas de quantifier l'apport de l'association TAFINLAR / MEKINIST, la Commission considère que le service médical rendu par l'association TAFINLAR / MEKINIST est <u>insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600.
ASMR	Sans objet.
ISP	Pas d'ISP.
Place dans la stratégie thérapeutique	En l'état actuel du dossier, la Commission considère que l'association TAFINLAR / MEKINIST n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600, compte tenu de l'absence de donnée comparative versus des comparateurs cliniquement pertinents (chimiothérapie, immunothérapies anti-PD1).
Recommandation	La Commission souhaite réévaluer l'association TAFINLAR / MEKINIST dès que des données robustes, permettant de quantifier l'apport de cette association notamment en termes de survie globale et de la positionner dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600 seront disponibles.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	TAFINLAR : 26 août 2013 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. 25 août 2015 : extension d'indication en association au trametinib dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. 29 mars 2017 : extension d'indication en association au trametinib dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une mutation BRAF V600 (indication faisant l'objet du présent avis). MEKINIST : 30 juin 2014 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. 25 août 2015 : extension d'indication en association au dabrafenib dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. 27 mars 2017 : extension d'indication en association au dabrafenib dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une mutation BRAF V600 (indication faisant l'objet du présent avis).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicaments soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Ces spécialités font l'objet de plans de gestion des risques dans toutes leurs indications validées par l'AMM.
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de la protéine kinase L01XE23 Dabrafenib L01XE25 Trametinib

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande conjointe d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités des spécialités TAFINLAR (dabrafenib) et MEKINIST (trametinib) dans une extension d'indication, en association, dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une mutation BRAF V600.

Le dabrafenib est un inhibiteur des protéines kinases RAF. Les mutations oncogéniques de BRAF conduisent à une activation constitutive de la voie RAS/RAF/MEK/ERK, responsable d'une augmentation de la prolifération, de la survie et de la mobilité cellulaire dans les cancers.

Le trametinib est un inhibiteur allostérique, réversible et hautement sélectif de l'activation du signal régulé par MEK 1 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1) et MEK 2. Les

protéines kinases MEK sont des composants de la voie régulée par la kinase ERK (extracellular signal related kinase). Le trametinib inhibe l'activation de MEK par BRAF et inhibe l'activité de la kinase MEK.

L'association d'un inhibiteur de MEK à un inhibiteur de BRAF donne la possibilité d'inhiber la voie des MAP kinases à deux niveaux et dispose déjà d'une AMM dans le mélanome avancé. Pour rappel, le dabrafenib a d'abord obtenu une AMM en monothérapie dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (avis de la CT du 07 mai 2014, SMR important ASMR V dans la prise en charge). Puis le trametinib a obtenu une AMM en monothérapie puis une extension d'indication en association au dabrafenib dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (avis de la CT du 20 janvier 2016, SMR important, ASMR III dans la prise en charge) sur la base notamment d'une étude ayant démontré la supériorité de l'association trametinib / dabrafenib par rapport au dabrafenib en monothérapie sur la survie sans progression et la survie globale.

L'association dabrafenib-trametinib est le premier traitement ayant reçu une AMM dans le CBNPC avancé avec une mutation BRAF V600. Aucun de ces deux médicaments n'est autorisé en monothérapie dans le CBNPC avancé avec une mutation BRAF V600.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

TAFINLAR

« Mélanome

Le dabrafenib est indiqué en monothérapie ou en association au trametinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Le dabrafenib est indiqué en association au trametinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600. »

MEKINIST

« Mélanome

Le trametinib est indiqué en monothérapie ou en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Le trametinib en monothérapie n'a pas démontré d'activité clinique chez les patients dont la maladie a progressé au cours d'un traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF (voir rubrique 5.1).

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Le trametinib est indiqué en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600. »

04 POSOLOGIE

TAFINLAR

« Avant de prendre le dabrafenib, les patients doivent avoir la confirmation par un test validé, qu'ils sont atteints d'une tumeur avec mutation BRAF V600.

L'efficacité et la sécurité du dabrafenib n'ont pas été établies chez les patients atteints de mélanome non porteur d'une mutation BRAF ou d'un CBNPC non porteur d'une mutation BRAF, en conséquence, le dabrafenib ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de mélanome non porteur d'une mutation BRAF ou d'un CBNPC non porteur d'une mutation BRAF (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

La dose recommandée de dabrafenib, utilisée en monothérapie ou en association au trametinib, est de 150 mg (soit deux gélules de 75 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg). La dose recommandée de trametinib, quand il est utilisé en association au dabrafenib, est de 2 mg une fois par jour. »

« Deux dosages de 50 mg et 75 mg sont disponibles pour les gélules de dabrafenib, afin de pouvoir adapter les doses si nécessaire. »

MEKINIST

« Avant de prendre trametinib, les patients doivent avoir la confirmation, par un test validé, qu'ils sont atteints d'une tumeur avec mutation BRAF V600.

La dose recommandée de trametinib, utilisée en monothérapie ou en association au dabrafenib, est de 2 mg une fois par jour. La dose recommandée de dabrafenib, quand il est utilisé en association au trametinib, est de 150 mg deux fois par jour. »

« La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une réduction de dose, un arrêt du traitement, ou une interruption temporaire du traitement. »

05 BESOIN MEDICAL

Le cancer du poumon est une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme et concernant un nombre important de patients en France (45 222 nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire et 30 555 décès liés à un cancer broncho-pulmonaire estimés en France en 2015)¹.

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. Au sein des CBNPC, on distingue deux grands types histologiques : les cancers épidermoïdes (comptant pour 15 à 25% des cas) et les cancers non épidermoïdes (environ 75 à 85% des cas, incluant entre autres : les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules).

Au stade précoce, le traitement de référence est la chirurgie. Cependant 70 à 75% des CBNPC sont diagnostiqués à un stade avancé (25 à 30% au stade localement avancé et 40% au stade métastatique). A ces stades, les patients ne sont pas éligibles à la chirurgie et leur prise en charge repose sur un traitement systémique^{2,3,4}, orienté selon la présence ou non d'anomalies moléculaires.

A ce jour, aucun traitement ciblant une mutation du gène BRAF, en particulier la mutation V600, n'est autorisé. Les mutations du gène BRAF sont retrouvées dans 2% des CBNPC au stade avancé et se retrouvent principalement dans les adénocarcinomes⁵. La mutation V600E

¹ INCa. Les cancers en France en 2016. http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=1

² NCCN Guidelines. Non-small-cell lung cancer. Version 3.2018.

³ Novello S, Barlesi F, Califano R et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27:V1-V27.

⁴ INCa. Cancer bronchique non à petites cellules; Référentiel national de RCP. Mars 2015.

⁵ Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet 2016; 387: 1415–26.

représente environ 50% des mutations BRAF⁶. A noter que les mutations BRAF et les autres anomalies moléculaires (notamment mutations de l'EGFR ou translocation ALK) sont généralement exclusives les unes des autres².

➤ En première ligne de traitement, en l'absence d'autre anomalie moléculaire (notamment mutation de l'EGFR ou translocation ALK), la prise en charge repose principalement sur une chimiothérapie associant un sel de platine à une des molécules suivantes : taxane, pemetrexed (dans le CBNPC non épidermoïde), gemcitabine ou vinorelbine, éventuellement avec ajout du bévacicumab dans le CBNPC non épidermoïde et si le patient est en bon état général, ou sur le pembrolizumab en cas d'expression tumorale du PD-L1 $\geq$ à 50%^{2,3,4,7}.

➤ En deuxième ligne de traitement, en l'absence d'autre anomalie moléculaire (notamment mutation de l'EGFR ou translocation ALK), la prise en charge repose sur les immunothérapies anti-PD1 qui ont démontré récemment leur supériorité par rapport au docétaxel: le nivolumab ou le pembrolizumab (indiqué uniquement en cas d'expression tumorale du PD-L1 $\geq$ 1%)^{2,3,4,8,9,10}.

Les données de survie globale des patients avec un CBNPC porteur d'une mutation BRAF V600 sont hétérogènes. La valeur pronostique de la mutation BRAF dans le cancer du poumon n'est pas établie à ce jour^{6,11,12,13,14,15,16}. Les données historiques indiquent une médiane de survie globale d'environ un an avec la bithérapie à base de sels de platine en première ligne et de 6 à 10 mois avec le docétaxel communément utilisé en deuxième ligne^{7,8,10}.

De ce fait, la prise en charge actuelle du CBNPC BRAF muté repose aujourd'hui sur la chimiothérapie et les immunothérapies anti-PD1 selon la ligne de traitement considérée. Dans la mesure où la valeur pronostique de la mutation BRAF dans cette maladie n'est pas connue, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert par les traitements actuellement disponibles.

⁶ Tissot C, Couraud S, Tanguy R et al. Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations. Lung Cancer 2016; 91: 23-28

⁷ HAS. Avis de la Commission de Transparence du 17 mai 2017 concernant l'inscription au remboursement de KEYTRUDA en 1ère ligne dans le CBNPC métastatique avec expression tumorale de PD-L1 $\geq$ 50%.

⁸ HAS. Avis de la Commission de Transparence du 11 janvier 2017 concernant l'inscription au remboursement d'OPDIVO dans le CBNPC de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

⁹ HAS. Avis de la Commission de Transparence du 03 février 2016 concernant l'inscription au remboursement d'OPDIVO dans le CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

¹⁰ HAS. Avis de la Commission de Transparence du 03 mai 2017 concernant l'inscription au remboursement de KEYTRUDA en 2^{ème} ligne dans le CBNPC localement avancé ou métastatique avec expression tumorale de PD-L1 $\geq$ 1% après une chimiothérapie antérieure

¹¹ Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. J Clin Oncol 2011; 29: 3574-79.

¹² Brustugun OT, Khattak AM, Trømborg AK et al. BRAF-mutations in non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2014; 84: 36-8

¹³ Cardarella S, Ogino A, Nishino M et al. Clinical, pathological and biological features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2013; 19: 4532-40.

¹⁴ Gatschi O, Milia J, Cabarro B et al. Targeted therapy for patients with BRAF-mutant lung cancer. Results from the European EURAF Cohort. J Thorac Oncol 2015; 10:1451-7.

¹⁵ EPAR TAFINLAR-MEKINIST. 23 February 2017. Disponible en ligne: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002643/WC500228943.pdf

¹⁶ Villaruz LC, Socinski MA, Abberbock S et al. Clinicopathologic features and outcomes of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations in the Lung Cancer Mutation Consortium. Cancer 2015; 121: 448-56.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

L'AMM de TAFINLAR et MEKINIST regroupe à la fois le traitement de 1^{ère} ligne et de 2^{ème} ligne et plus du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600. Aucun médicament ne dispose d'une AMM superposable à celle de l'association libre de MEKINIST et TAFINLAR.

Néanmoins, en 1^{ère} ligne et d'après les recommandations ESMO 2016³, la prise en charge des patients ayant un CBNPC avancé avec mutation BRAF (en l'absence d'autre anomalie moléculaire et en l'absence d'expression tumorale de PD-L1 $\geq 50\%$) repose actuellement sur la chimiothérapie. Le pembrolizumab est recommandé en première ligne en cas d'expression tumorale du PD-L1 $\geq 50\%$. Il est à souligner qu'aucune donnée sur l'expression tumorale de PD-L1 chez les patients ayant un CBNPC avec mutation BRAF V600 n'est disponible. Après échec d'une chimiothérapie, d'après les recommandations ESMO 2016³, la prise en charge des patients repose sur l'immunothérapie anti-PD1 par nivolumab ou par pembrolizumab (uniquement en cas d'expression tumorale du PD-L1 $\geq 1\%$)^{2,3}.

Le NCCN dans ses recommandations actualisées en 2018² (version 3.2018) place l'association libre de MEKINIST et TAFINLAR, sur la base d'un consensus d'experts, en 1^{ère} ligne en alternative à la chimiothérapie ou en 2^{ème} ligne après échec d'une chimiothérapie antérieure.

Tableau 1 : Traitements de première ligne du CBNPC chez les patients avec des tumeurs sans anomalie moléculaire (notamment mutation EGFR ou translocation ALK)

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Chimiothérapies						
cisplatine ¹⁷	Non	Cancer bronchique	-	-	-	Oui
carboplatine	Non	-	-	-	-	Oui
GEMZAR gemcitabine <i>Lilly</i> Et ses génériques	Non	La gemcitabine est indiquée dans le traitement des patients atteints d'un CBNPC, localement avancé ou métastatique.	AMM datant du 22/06/1996 avant le décret 1999 régissant l'ASMR	Important	NA	Oui
TAXOTERE docétaxel	Non	En association au cisplatine dans le traitement du CBNPC non résécable,	21/07/2004	Important	ASMR IV en association au cisplatine par rapport à l'association	Oui <i>Collectivités</i>

¹⁷ La spécialité princeps n'est plus commercialisée.

<i>Sanofi-Aventis</i> Et ses génériques		localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.			vinorelbine – cisplatine.	<i>uniquement</i>
TAXOL ¹⁷ paclitaxel <i>Bristol-Myers Squibb</i> Et ses génériques	Non	En association avec le cisplatine pour le traitement du CBNPC chez les patients pour lesquels une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée.	-	-	-	Oui
ALIMTA pemetrexed <i>Lilly</i> Et ses génériques et ARMISARTE ¹⁸	Non	En association au cisplatine, dans le traitement en première ligne des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	25/05/2016 (réévaluation du SMR et de l'ASMR)	Important	ASMR V en 1ère ligne dans la prise en charge du CBNPC, non épidermoïde.	Oui <i>Collectivités uniquement</i>
PEMETREXED FRESENIUS KABI Pemetrexed <i>Fresenius Kabi</i>	Non	En association au cisplatine, dans le traitement en première ligne des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	05/10/2016	Important	ASMR V par rapport à ALIMTA.	Non
NAVELBINE vinorelbine <i>Pierre Fabre Médicament</i> Et ses génériques	Non	Cancer du poumon non à petites cellules	AMM datant du 11/04/1989 avant le décret 1999 régissant l'ASMR	Important	NA	Oui
Immunothérapies						
AVASTIN bevacizumab <i>Roche</i>	Non	En association à une chimiothérapie à base de sels de platine en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de CBNPC, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	25/05/2016 (réévaluation du SMR et de l'ASMR)	Important	ASMR V dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du CBNPC non épidermoïde en association à une bithérapie à base de sels de platine.	Oui
KEYTRUDA	Non	En monothérapie dans le traitement de	17/05/2017	Important	ASMR III par rapport à la bithérapie	Oui

¹⁸ dont le principe actif est le pemetrexed enregistré selon une procédure hybride (article 10.2.b de la directive 2001/83/EC).

pembrolizumab MSD France	(anticorps monoclonal anti-PD-1)	première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50% , sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.			à base de sels de platine en 1 ^{ère} ligne de traitement du CBNPC dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50% , sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.	Collectivités uniquement
-----------------------------	----------------------------------	---	--	--	---	--------------------------

*classe pharmaco-thérapeutique

Tableau 2 : Traitements de deuxième ligne et plus du CBNPC chez les patients avec des tumeurs sans anomalie moléculaire (notamment mutation EGFR ou translocation ALK)

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Immunothérapies						
OPDIVO nivolumab Bristol-Myers Squibb	Non (anticorps monoclonal anti-PD-1)	Traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC <u>de type épidermoïde</u> localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC <u>de type non épidermoïde</u> localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.	03/02/2016 (inscription) 11/01/2017	Important Important	CBNPC de type épidermoïde : ASMR III en 2 ^{ème} ligne par rapport au docétaxel. CBNPC de type non épidermoïde : ASMR IV en 2 ^{ème} ligne par rapport au docétaxel.	Oui <i>Collectivités uniquement</i>
KEYTRUDA pembrolizumab MSD France	Non (anticorps monoclonal anti-PD-1)	Traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 , et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu un traitement autorisé pour ces mutations avant de recevoir Keytruda.	03/05/2017	Important	ASMR IV par rapport au docétaxel en 2 ^{ème} ligne de traitement du CBNPC dont la tumeur exprime PD-L1 (≥ 1%) après échec d'au moins une chimiothérapie antérieure.	Oui <i>Collectivités uniquement</i>
TECENTRIQ atezolizumab Roche	Non (anticorps monoclonal anti-PD-L1)	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir Tecentriq.	AMM du 21/09/2017 (en cours d'évaluation)	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation

A noter que le vemurefenib en monothérapie (ZELBORAF, laboratoire Roche) fait actuellement l'objet en France d'un recueil de données clinique dans le cadre du programme AcSé de l'INCa chez des patients ayant un CBNPC avec mutation BRAF V600 (hors AMM)¹⁹.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

En première ligne de traitement, les comparateurs cités dans le tableau 1 sont tous cliniquement pertinents.

En deuxième ligne de traitement, les comparateurs cités dans le tableau 2 sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	En cours	

L'association dabrafenib / trametinib dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans le CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données cliniques d'efficacité de l'association dabrafenib / trametinib dans le CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600 reposent sur une étude de phase II (étude BRF113928) non comparative chez des patients ayant un CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E et comportant trois cohortes dont 2 comprenant une association dabrafenib / trametinib en première ligne de traitement (cohorte C) et en deuxième ligne de traitement et plus (cohorte B).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude BRF113928

Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité du dabrafenib en monothérapie en 2 ^{ème} ligne de traitement et plus ou en association avec le trametinib, en 1 ^{ère} ligne de traitement et en 2 ^{ème} ligne de traitement et plus du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E.
Méthode	Etude de phase II non comparative, à trois cohortes (seules les cohortes B et C, correspondant au schéma en association validé par l'AMM, seront détaillées): Cohorte A : dabrafenib en monothérapie quelle que soit la ligne de traitement ; Cohorte B : dabrafenib / trametinib chez les patients ayant progressé après au moins une ligne de chimiothérapie à base de sels de platine ;

¹⁹ AcSé (Accès Sécurisé à des thérapies ciblées innovantes) : le programme AcSé a été mis en place par l'INCa et vise à proposer et sécuriser l'accès hors AMM à des thérapies ciblées pour lesquelles une indication existe déjà dans un autre organe. Ces traitements sont étudiés dans le cadre d'essais cliniques de phase II ouverts à des patients, adultes et enfants, atteints d'un cancer et en situation d'échec thérapeutique, et dont la tumeur présente une altération génétique ciblée par le médicament.

	<u>Cohorte C</u> : dabrafenib / trametinib chez les patients naïfs de traitement systémique pour leur maladie métastatique.
Population étudiée	Adultes (≥18 ans) ayant un CBNPC métastatique (stade IV) avec une mutation BRAF V600E.
Critères d'inclusion principaux	- Adultes (≥18 ans), - Avec un diagnostic confirmé par histologie ou cytologie de CBNPC métastatique (stade IV) avec une mutation BRAF V600E sur la base d'un test local conduit dans un laboratoire agréé et au moins une lésion mesurable définie selon les critères RECIST version 1.1 (une biopsie fraîche devait être disponible au moment de l'inclusion pour permettre une confirmation centrale de la mutation BRAF), - Avec un Performance Status ECOG ≤ 2, - Les patients ayant une mutation de l'EGFR ou un réarrangement d'ALK étaient éligibles s'ils avaient reçu antérieurement soit un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR soit un inhibiteur d'ALK, - Les patients de la cohorte B ne devaient pas avoir reçu plus de trois traitements systémiques pour leur CBNPC métastatique.
Critères de non inclusion principaux	- Traitement antérieur par un inhibiteur BRAF ou MEK (incluant mais non limité au dabrafenib, vemurafenib, trametinib), - Métastases cérébrales symptomatiques ou > 1 cm ou traitées mais non stables 3 semaines après thérapie locale (chirurgie, radiothérapie), - Antécédents ou présence de facteurs de risque cardiovasculaires.
Groupes de traitement	Cohortes B et C: dabrafenib 150 mg deux fois par jour et trametinib 2 mg par jour, jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.
Déroulement de l'étude	Etude conduite en Europe (51 centres dont 9 centres français ayant inclus 29 patients dans les cohortes B et C), aux Etats-Unis et en Asie. Les patients ont été inclus de façon séquentielle dans chaque cohorte : entre le 16 décembre 2013 et le 14 janvier 2015 pour la cohorte B et entre le 7 avril 2015 et le 28 décembre 2015 pour la cohorte C.
Traitements associés	NA
Critère de jugement principal	Le taux de réponse global (TRG) , défini par la proportion de patients ayant eu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP). Les réponses étaient évaluées par les investigateurs selon les critères RECIST version 1.1.
Parmi les critères de jugement secondaires	- Le taux de réponse globale (TRG), basé sur une évaluation par le comité de relecture indépendant, - La durée de la réponse (DDR), définie par la durée entre la date de première réponse documentée (RC ou RP) et la date de progression de la maladie ou du décès, basée sur une évaluation par les investigateurs, - La survie sans progression (SSP), - La survie globale (SG), définie par la durée entre la date de première administration du traitement et la date du décès, qu'elle qu'en soit la cause.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Pour chaque cohorte, des taux de réponse attendus ont été déterminés soit : - Pour la cohorte B : 30%, correspondant au TRG minimum jugé cliniquement pertinent par le laboratoire avec le dabrafenib en monothérapie en deuxième ligne de traitement et plus, sans autre donnée de la littérature. - Pour la cohorte C : 30%, correspondant au TRG après une chimiothérapie à base de cisplatine en première ligne de traitement^{20,21,22}. Cohorte B : En utilisant un design de Green-Dahlberg à deux étapes (analyse intermédiaire pour futilité), environ 40 patients (20 patients à chaque étape) étaient nécessaires pour tester une hypothèse nulle $TRG \leq 30\%$ vs un TRG cible $\geq 55\%$, avec un risque alpha

²⁰ Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel–carboplatin alone or with bevacizumab for non–small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006; 355:2542-50.

²¹ Rodrigues-Pereira J, Kim JH, Magallanes M et al. A randomized phase 3 trial comparing pemetrexed/carboplatin and docetaxel/carboplatin as first-line treatment for advanced, non-squamous non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2011; 6:1907-14.

²² Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non–small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51.

	de 0,032 et à une puissance de 92,2%. Cohorte C : En utilisant un design binomial exact, environ 25 patients étaient nécessaires pour tester une hypothèse nulle TRG $\leq 30\%$ vs un TRG cible $\geq 60\%$ ou plus, avec un risque α de 0,044 et une puissance de 92,2%.
Analyse statistique	Cohorte B : L'analyse principale a été effectuée le 7 octobre 2015 lorsque tous les patients avaient au moins 2 évaluations de la tumeur après l'inclusion ou avaient arrêté l'étude avant la 2ème évaluation. L'analyse intermédiaire de futilité (cf plus haut) n'a pas donné lieu à un arrêt de l'étude. Cohorte C : Une analyse non prévue au protocole a été effectuée le 7 octobre 2015 sur 25 patients alors que les inclusions étaient toujours en cours et a porté uniquement sur le critère de jugement principal TRG. Le laboratoire a fourni les résultats d'analyses supplémentaires effectuées le 8 août 2016 et le 28 avril 2017 sur 36 patients. Aucune méthode de contrôle du risque alpha n'a été utilisée pour tenir compte de l'analyse intermédiaire du 7 octobre 2015. <u>Amendements au protocole</u> Deux amendements majeurs au protocole sont à souligner : l'amendement 8 du 25/09/2013 qui a introduit la cohorte B et autorisé le transfert de patients ayant progressé sous dabrafenib en monothérapie (cohorte A) et l'amendement 9 du 14/10/2014 qui a introduit la cohorte C.

Résultats :

Au total, 93 patients ont été inclus dans les cohortes B et C (59 patients inclus initialement dans la cohorte B dont 2 patients traités en première ligne et finalement analysés dans la cohorte C, ainsi que 34 patients inclus initialement dans la cohorte C).

A noter que les 16 patients ayant progressé sous dabrafenib en monothérapie et autorisés à prendre l'association dabrafenib / trametinib n'ont pas été analysés dans la cohorte B.

A noter qu'il n'y a pas eu de recherche de l'expression tumorale de PD-L1 dans cette étude.

A) Association dabrafenib/trametinib en 2^{ème} ligne de traitement et plus (Cohorte B)

Caractéristiques des patients inclus

L'âge médian des patients était de 64 ans (49% (28/57) âgés de 65 ans ou plus), 51% (29/57) d'hommes. Le Performance Status ECOG était de 0 et 1 chez 30% et 61% des patients respectivement et de 2 chez 9% des patients. Les caractéristiques de la maladie étaient : adénocarcinome (53/57, 93%) ; stade IV (métastatique) dans 100% des cas (57/57). Le traitement antérieur comprenait un doublet à base de sels de platine (98%), les chimiothérapies les plus utilisées étaient le carboplatine (69%), le pemetrexed (46%) et le cisplatine (42%). Les patients avaient reçu une (67%), ou au moins deux (33%) lignes de traitement. Une confirmation par le laboratoire central de la mutation BRAF V600E a été obtenue chez 22/57 patients (échantillons évaluables chez 38/57 patients, dont 2 patients pour lesquels l'absence de mutation BRAF V600E a été retrouvée et 14 patients pour lesquels la confirmation ou l'infirmerie n'a pas été possible).

Critère de jugement principal : taux de réponse globale selon les investigateurs (cf. Tableau 1)

Tableau 1 : Taux de réponse globale (analyse du 7 octobre 2015, suivi médian de 11,6 mois)

	Cohorte B (N=57)
Réponse globale (RC + RP), n (%) [IC₉₅]	36 (63,2) [49,3 ; 75,6]*
dont	
Réponse complète (RC)	2 (4)
Réponse partielle (RP)	34 (60)

* Le TRG est considéré comme statistiquement supérieur à 30% selon l'analyse statistique prévue au protocole.

Les analyses en sous-groupe suggèrent un TRG plus élevé chez les patients de moins de 65 ans par rapport à ceux de 65 ans et plus (79,3% versus 46,4%), chez les non-fumeurs ou anciens fumeurs par rapport aux fumeurs (62,5% et 68,6% versus 33,3%), et chez les patients ayant reçu une seule ligne de traitement antérieur par rapport aux patients ayant reçu 2 lignes de traitement antérieur et plus (68,4% versus 52,6%), cependant aucun test statistique n'a été réalisé.

A noter que sur les 22 patients pour lesquels la mutation BRAF V600E a été confirmée par le laboratoire central, 16 ont été considérés comme répondeurs (avec 14 réponses partielles et deux réponses complètes) (analyse exploratoire).

Autres critères de jugement exploratoires (sans analyse hiérarchisée)

Le taux de réponse globale évalué par le comité de relecture indépendant a été de 63,2% (36/57 ; IC 95% [49,3 ; 75,6]), avec uniquement des réponses partielles (36/36) et aucune réponse complète.

Tableau 2 : Durée de réponse, survie sans progression et survie globale (selon les investigateurs)

	Cohorte B (N=57)
Durée de réponse (médiane, mois) [IC95%]	9,0 [6,9 ; 18,3]
Survie sans progression (médiane, mois) [IC95%]	9,7 [6,9 ; 19,6]
Survie globale	
Nombre d'événements (N, %)	23 (40)
Médiane (mois) [IC95%]	17,6 [14,3 ; non évaluable]

L'analyse du 8 août 2016, après un suivi médian de 16,6 mois, suggère une stabilité du taux de réponse globale (66,7% IC 95% [52,7 ; 78,6]) évalué par les investigateurs, de la médiane de survie globale (18,2 mois IC 95% [14,3 ; non évaluable]) et de la médiane de survie sans progression (10,2 mois IC 95% [6,9 ; 16,7]).

B) Association dabrafenib / trametinib en 1^{ère} ligne de traitement (Cohorte C)

Caractéristiques des patients inclus au 7 octobre 2015 (25 patients) :

L'âge médian des patients était de 68 ans (76% (19/25) âgés de 65 ans ou plus), 40% (10/25) d'hommes. Le Performance Status ECOG était de 0 et 1 chez 36% et 60% des patients respectivement et de 2 chez 4% des patients. Les caractéristiques de la maladie étaient : adénocarcinome (22/25, 88%) ; stade IV (métastatique) pour 96% des patients (24/25). Une confirmation par le laboratoire central de la mutation BRAF V600E a été obtenue chez 18/25 patients (échantillons évaluable chez 21/25 patients, dont aucun patient pour lequel l'absence de mutation BRAF V600E a été retrouvée et 3 patients pour lesquels la confirmation ou l'infirmerie n'a pas été possible). Un patient avait en plus de la mutation BRAF V600E une mutation de l'EGFR (traité par gefitinib).

Les caractéristiques des patients de la cohorte C à l'analyse du 8 août 2016 (36 patients) ont été similaires à celles des 25 patients analysés le 7 octobre 2015. Une confirmation par le laboratoire central de la mutation BRAF V600E a été obtenue chez 23/36 patients.

Critère de jugement principal : taux de réponse globale selon les investigateurs (cf. Tableau 3)

Tableau 3 : Taux de réponse globale (analyse du 7 octobre 2015, suivi médian non communiqué)

	Cohorte C (N=25 dont 15 patients avaient au moins 2 évaluations de la tumeur disponibles ou avaient arrêté l'étude avant la 2^{ème} évaluation)
Réponse globale (RC + RP), n (%) [IC₉₅]	8 (53,3) [26,6 ; 78,7]
dont Réponse complète (RC)	1 (7)

Réponse partielle (RP)	7 (47)
------------------------	--------

L'hypothèse d'un taux de réponse inférieur à 30% n'a pu être rejetée lors de l'analyse intermédiaire du 7 octobre 2015 non prévue au protocole.

Uniquement une analyse dans le sous-groupe genre a été disponible et suggère un TRG similaire à celui de la population globale chez les hommes et chez les femmes.

A noter que sur les 18 patients pour lesquels la mutation BRAF V600E a été confirmée par le laboratoire central, 11 avaient au moins 2 évaluations de la tumeur disponibles ou avaient arrêté l'étude avant la 2^{ème} évaluation et 6 ont été considérés comme répondeurs (avec 5 réponses partielles et 1 réponse complète) (analyse exploratoire).

Le 8 août 2016, après un suivi médian de 10,4 mois, le TRG a été de 61% (22/36 patients) (IC 95% 43,5 ; 76,9)), avec une réponse partielle chez 20/36 patients (à noter qu'une réponse a été observée chez 14/23 patients pour lesquels la mutation BRAF V600E a été confirmée par le laboratoire central). Aucune méthode de contrôle du risque alpha n'a été mise en œuvre pour tenir compte de l'analyse intermédiaire du 7 octobre 2015 (non prévue au protocole) portant sur les 25 premiers patients inclus. Une analyse du TRG après un suivi médian de 15,9 mois a fait l'objet d'une publication²³, non détaillée dans ce document en l'absence d'un rapport d'étude actualisé ou d'un addendum au rapport d'étude pour cette analyse, déposés auprès du service Evaluation du Médicament. Cette analyse suggère une stabilité du TRG.

Autres critères de jugement exploratoires (sans analyse hiérarchisée)

Au 7 octobre 2015, le taux de réponse globale évalué par le comité de relecture indépendant a été de 46,7% (7/15 ; IC 95% [21,3 ; 73,4]), avec une réponse partielle obtenue chez 6/15 patients (40%) et une réponse complète chez 1/15 patients (7%). Le 8 août 2016, après un suivi médian de 10,4 mois, la médiane de survie globale a été de 24,6 mois (IC 95% (11,7 ; non évaluable)) et la médiane de survie sans progression n'a pas pu être estimée. Une analyse de la survie globale après un suivi médian de 15,9 mois²³ (cf. plus haut) suggère une stabilité de la médiane de survie globale à 24,6 mois.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie n'a pas été évaluée dans l'étude BRF113928.

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Données issues de l'étude de phase II BRF113928

Seules les données de l'association dabrafenib / trametinib sont présentées (cohortes B et C), à la date du 08/08/2016 (sauf exception mentionnée).

Des événements indésirables (EI) ont conduit à l'arrêt définitif du traitement chez 14% (8/57) des patients ayant reçu l'association dabrafenib / trametinib en 2^{ème} ligne de traitement et plus et chez 19% (7/36) des patients ayant reçu l'association dabrafenib / trametinib en 1^{ère} ligne de traitement.

Une interruption du traitement par dabrafenib chez 72% des patients et par trametinib chez 60% des patients a été nécessaire en 2^{ème} ligne de traitement (analyse du 7 octobre 2015). La raison principale a été les événements indésirables (dans environ deux tiers des cas). En 1^{ère} ligne de

²³ Planchard D, Smit EF, Groen HJM et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1307-16.

traitement, les résultats détaillés ne sont pas disponibles mais des EI ont conduit à l'interruption du traitement chez 69% des patients.

Une diminution de la posologie de dabrafenib chez 42% des patients et de trametinib chez 33% des patients a été nécessaire en 2^{ème} ligne de traitement et plus. La raison principale a été les événements indésirables (dans 62% des cas pour le dabrafenib et 55% des cas pour le trametinib). Une diminution de la posologie de dabrafenib chez 44% des patients et de trametinib chez 28% des patients a été nécessaire en 1^{ère} ligne de traitement. La raison principale a été les événements indésirables (dans 84% des cas pour le dabrafenib et 80% des cas pour le trametinib).

Des EI de grades 3 ou 4 ont été rapportés chez 49% (28/57) des patients en 2^{ème} ligne de traitement et plus et chez 56% (20/36) des patients en 1^{ère} ligne de traitement.

L'incidence des EI graves a été de 56% (32/57) chez les patients en 2^{ème} ligne de traitement et plus et de 58% (21/36) chez les patients en 1^{ère} ligne de traitement.

Des EI ont été rapportés chez 98% (56/57) des patients en 1^{ère} ligne de traitement et 100% (36/36) des patients en 2^{ème} ligne de traitement et plus. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les suivants, respectivement en 1^{ère} ligne de traitement et en 2^{ème} ligne et plus: fièvre (64% et 49%), nausées (53% et 42%), diarrhées (36% et 32%), œdème périphérique (31% et 35%), peau sèche (31% et 33%), fatigue (31% et 35%), perte d'appétit (31% et 30%), éruption cutanée (19% et 23%) et neutropénie (11% et 21%).

Un total de 5 décès a été rapporté, aucun n'étant suspecté d'être lié au traitement.

Evénements indésirables cutanés

Des EI cutanés à type de rash ont été rapportés chez environ 20% des patients dans les cohortes B et C. Deux cas de carcinome épidermoïde cutané ont été rapportés dans la cohorte B. La toxicité cutanée des inhibiteurs de B-RAF est connue dans le contexte du mélanome, avec notamment des cancers cutanés secondaires, des hyperkératoses et des syndromes palmo-plantaires. Les inhibiteurs de MEK semblent réduire l'activation paradoxale de la voie des MAPK et donc les effets indésirables qui en résultent²⁴.

Allongement de l'intervalle QTc

Dans la cohorte B, 7 patients ont rapporté une augmentation de l'intervalle QTc entre 31 et 60 msec et 1 patient a rapporté une augmentation supérieure à 60 msec par rapport à la valeur à l'initiation du traitement. Pour tous les patients sauf un les modifications de l'intervalle QTc n'ont pas été jugées comme cliniquement pertinentes.

8.3.2 Données issues des PSUR

De nouveaux signaux ont été validés pour le dabrafenib et le trametinib depuis l'autorisation de mise sur le marché concernant les effets indésirables suivants : colite/perforation gastro-intestinale (lié au trametinib), bradycardie (lié au dabrafenib) et myocardite et ont conduit à des modifications des RCP.

²⁴ HAS - Avis de Transparence MEKINIST du 20 janvier 2016. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14705_MEKINIST_PIC_INS_Avis3_CT14705.pdf

8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Tableau 4 : Points de suivi particulier pour TAFINLAR (PGR version 7.1 du 14 juillet 2015)

Risques importants identifiés pour dabrafenib	Carcinome épidermoïde cutané
	Nouveau mélanome primitif
	Récidives de tumeurs non cutanées ou tumeurs non cutanées secondaires
	Pyrexie
	Insuffisance rénale (pré-rénale et Intrinsèque)
	Hypersensibilité
	Pancréatite
Risques importants identifiés pour dabrafenib + trametinib seulement	Uvéite
	Neutropénie
Risques importants potentiels pour dabrafenib	Toxicité cardiaque non spécifique
	Utilisation hors indication: dans le mélanome résécable/réséqué (traitement adjuvant), dans les tumeurs non mélanomateuses avec mutation du gène BRAF V600, en association avec d'autres agents anti-cancéreux ou quand des tests non validés sont utilisés (mutation BRAF)
	Effets dans la population pédiatrique
	Allongement de l'intervalle QT
	Interactions médicamenteuses
	Toxicité sur les testicules
	Toxicité sur le développement
	Photosensibilité
	Utilisation chez les patients âgés (65 ans et plus)
Risques potentiels importants pour dabrafenib + trametinib seulement	Embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
Informations manquantes pour dabrafenib	Utilisation chez les patients avec altération de la fonction cardiaque ou une insuffisance cardiaque symptomatique de stade II, III ou IV selon la classification NYHA
	Sécurité d'emploi chez les patients avec insuffisance rénale sévère
	Sécurité d'emploi chez les patients avec insuffisance hépatique modérée à sévère
	Utilisation chez les patients non caucasiens
	Utilisation pendant la grossesse et allaitement
	Risques chez les patients avec un indice de performance ECOG 2-4
	Effets indésirables rares
	Sécurité d'emploi chez les patients ayant un allongement du QT avant traitement (QTc > ou égal à 480 msec), des antécédents de syndrome coronarien aigu incluant un angor instable, d'angioplastie coronaire, de pose de stent, d'arythmie cardiaque (excepté une arythmie sinusale) dans les 24 semaines précédentes et d'anomalie morphologique de valve cardiaque (anomalie modérée ou sévère)

Les modifications suivantes ont été apportées au PGR européen de TAFINLAR depuis l'avis de la commission de Transparence du 7 mai 2014:

Les risques suivants ont été retirés du PGR :

- risque identifié : érythrodysesthésie palmo-plantaire ;
- risque potentiel : hyperglycémie ;
- information manquante : données à long terme (> 12 mois).

Le risque potentiel suivant a été ajouté dans le PGR : hypersensibilité pour l'association dabrafenib / trametinib. L'embolie pulmonaire et les événements thromboemboliques sont passés d'un risque identifié à un risque potentiel pour l'association dabrafenib / trametinib.

Tableau 5 : Points de suivi particulier pour MEKINIST (PGR version 13.1 du 12 décembre 2016)

Risques importants identifiés pour trametinib	Toxicité cutanée (ex.: éruption cutanée, dermatite acnéiforme)
	Dysfonction ventriculaire gauche systolique (ex.: dysfonction ventriculaire gauche et diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche)
	Evénements oculaires (ex.: occlusion de la veine rétinienne, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien)
	Pneumopathie / Atteinte pulmonaire interstitielle
	Evénements hépatiques (ex.: augmentation des ASAT et ALAT)
	Hypertension
	Hypersensibilité
Risques importants identifiés pour trametinib + dabrafenib seulement	Rhabdomyolyse
	Evénements hémorragiques
Risques importants potentiels pour trametinib	Neutropénie
	Utilisation hors indications: dans le mélanome résécable/réséqué (traitement adjuvant), dans les tumeurs non mélanomateuses avec mutation BRAF V600, dans les mélanomes sans mutation BRAF V600, chez des patients dont la maladie a progressé au cours d'un traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF, en association avec d'autres agents anti-cancéreux ou quand des tests non validés sont utilisés (mutation BRAF)
	Insuffisance hépatique
	Anomalie de la fertilité féminine
	Toxicité sur le développement
Risques potentiels importants pour trametinib + dabrafenib seulement	Utilisation chez le patient âgé (≥65 ans)
	Sécurité d'emploi chez les enfants < 18 ans (incluant les effets indésirables potentiels sur la maturation du squelette et sur la maturation sexuelle)
Informations manquantes pour trametinib	Embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
	Utilisation chez les patients avec altération de la fonction cardiaque ou une insuffisance cardiaque symptomatique de stade II, III ou IV selon la classification NYHA
	Données de tolérance chez les patients avec atteinte rénale sévère
	Données de tolérance chez les patients avec insuffisance hépatique modérée à sévère
	Utilisation chez les patients non caucasiens
	Utilisation pendant la grossesse et risques en cas d'allaitement
	Risques chez les patients avec un indice de performance ECOG 2-4
	Sécurité d'emploi chez les patients ayant un allongement du QT avant traitement (QTc > ou égal à 480 msec), un syndrome coronarien aigu récent (dans 6 mois précédents) incluant un angor instable, une angioplastie coronaire, un stent, une arythmie cardiaque (excepté une arythmie sinusale), une hypertension réfractaire au traitement (pression artérielle systolique > 140 mm Hg et/ou diastolique > 90 mm Hg qui ne peut être contrôlée par une thérapie anti-hypertensive).
	Sécurité d'emploi chez les patients ayant des antécédents d'occlusion de la veine rétinienne ou de rétinopathie séreuse centrale (classifié : décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien).
	Sécurité d'emploi chez les patients avec des antécédents de pneumonie ou de pathologie pulmonaire interstitielle
	Interactions médicamenteuses (effet du trametinib sur les contraceptifs oraux)

Les modifications suivantes ont notamment été apportées au PGR européen de MEKINIST depuis l'avis de la commission de Transparence du 20 janvier 2016:

L'embolie pulmonaire et les événements thromboemboliques sont passés d'un risque identifié à un risque potentiel pour l'association dabrafenib / trametinib seulement. L'information manquante sur

les données à long terme (> 12 mois) a été retirée et les données de tolérance chez le sujet âgé (> 65 ans) sont passées d'information manquante à risque potentiel.

8.3.4 Données issues du RCP

Les cas de colite et perforation gastro-intestinale, parfois d'issue fatale, avec le tramétinib (en monothérapie et en association au dabrafénib) ont été ajoutés aux RCP de MEKINIST et TAFINLAR en mai 2017 (note : aucun cas n'a été rapporté dans l'étude de phase II dans le CBNPC).

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

08.4 Résumé & discussion

Résumé des données d'efficacité et de tolérance

Les données cliniques sont limitées et issues d'une étude de phase II non comparative multi-cohortes, ayant inclus 93 patients avec un CBNPC porteur d'une mutation BRAF V600E et ayant reçu l'association dabrafénib / tramétinib :

- En deuxième ligne de traitement et plus (cohorte B, 57 patients), après un suivi médian de 11,6 mois, le taux de réponse globale, évalué par les investigateurs (critère de jugement principal ; TRG), a été de 63,2% (36/57 patients) (IC 95% [49,3 ; 75,6]), avec une grande majorité de réponses partielles (34/ 36 patients [94%]).

Le TRG est considéré comme statistiquement supérieur au seuil prédéfini de 30% selon l'analyse statistique prévue au protocole. La médiane de survie globale et la médiane de survie sans progression (critères de jugement secondaires) ont été respectivement de 17,6 et 9,7 mois. La dernière analyse disponible après un suivi médian de 16,6 mois suggère une stabilité du taux de réponse globale, de la médiane de survie globale, et de la médiane de survie sans progression.

- En première ligne de traitement (cohorte C, 36 patients), le TRG évalué par les investigateurs chez 15/25 patients (60%) pour lesquels au moins 2 évaluations de la tumeur étaient disponibles ou avaient arrêté l'étude avant la 2ème évaluation, a été de 53,3% (8/15 patients) (IC 95% [26,6 ; 78,7]), avec une réponse partielle obtenue chez 7/15 patients (47%) et une réponse complète chez 1/15 patients (7%). A titre informatif et descriptif, compte tenu du fait qu'aucune méthode de contrôle du risque alpha n'a été employée pour tenir compte de l'analyse intermédiaire du 7 octobre 2015, l'analyse réalisée sur les 36 patients après un suivi médian de 10,4 mois a montré un TRG de 61% (22/36 patients) (IC 95% [43,5 ; 76,9]), avec une réponse partielle chez 20/36 patients selon les investigateurs. La médiane de survie globale (critère secondaire de jugement) a été de 24,6 mois après un suivi d'environ 16 mois.

Le profil de tolérance de l'association dabrafénib / tramétinib dans le CBNPC a été similaire à celui observé dans le traitement du mélanome. Des EI ont conduit à l'arrêt définitif du traitement chez 14% (8/57) des patients ayant reçu l'association dabrafénib / tramétinib en 2ème ligne de traitement et plus et chez 19% (7/36) des patients ayant reçu l'association dabrafénib / tramétinib en 1ère ligne de traitement.

Des EI de grades 3 ou 4 ont été rapportés chez 49% (28/57) des patients en 2ème ligne de traitement et plus et chez 56% (20/36) des patients en 1ère ligne de traitement. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : fièvre, nausées, diarrhées, œdème périphérique, peau sèche, fatigue, perte d'appétit, éruption cutanée et neutropénie. Ces EI sont similaires à ceux rapportés dans le traitement du mélanome.

Discussion

Seuls les patients dont la tumeur exprimait la mutation BRAF V600E ont été inclus dans l'étude de cohorte. L'expression tumorale de PD-L1 n'a pas été recherchée dans cette étude et aucune donnée sur l'expression tumorale de PD-L1 chez les patients ayant un CBNPC avec mutation BRAF V600 n'est disponible.

La Commission relève que seulement 60% (55/93) des patients ont eu une confirmation centrale de la mutation BRAF V600E. La fréquence des mutations BRAF V600 autre que V600E (V600 K par exemple) n'est pas connue. Comme dans le contexte du mélanome (où la mutation BRAF V600E représente 90% des mutations BRAF), l'AMM a été octroyée dans l'ensemble des mutations BRAF V600.

A ce jour, aucune donnée clinique n'a permis de définir la valeur pronostique de la positivité de la mutation BRAF V600.

Aucune donnée de comparaison aux chimiothérapies standards en particulier en 1ère ligne de traitement, indépendamment du statut de mutation BRAF V600 n'est disponible, alors qu'une étude comparative était possible.

L'apport du tramétinib en association en dabrafénib par rapport au dabrafénib seul n'est pas documenté avec un niveau de preuve suffisant : des données sur le dabrafénib en monothérapie dans cette indication sont disponibles, cependant l'étude n'était pas conçue pour comparer les cohortes entre elles. A noter que, selon l'EPAR, l'efficacité du dabrafénib en monothérapie n'a pas été établie.

Aucune donnée de qualité de vie n'a été recueillie.

En l'état actuel du dossier, compte tenu de :

- l'absence de donnée solide permettant d'établir la valeur pronostique de la positivité de BRAF V600 chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé ;
 - l'absence de donnée robuste comparative, versus des comparateurs cliniquement pertinents, notamment sur la survie globale versus chimiothérapie alors que cette comparaison était possible, ne permettant pas de quantifier l'apport de l'association dabrafénib / tramétinib ;
 - et de l'absence de donnée de qualité de vie,
- aucun impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité n'est attendu.

En conséquence l'association dabrafénib / tramétinib n'est pas en mesure d'apporter une réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.5 Programme d'études

Une étude de phase II évaluant l'association dabrafénib / tramétinib chez les patients japonais dans le CBNPC métastatique avec mutation BRAF V600E est en cours.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique doit être définie dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction de la présence d'anomalies moléculaires (notamment mutation de l'EGFR ou translocation ALK), de l'expression tumorale du PD-L1, de l'histologie de la tumeur (épidermoïde ou non épidermoïde), de l'âge, de l'indice de performance ECOG, des comorbidités et des préférences du patient^{2,3,4}.

➤ En présence d'une anomalie moléculaire, notamment mutation de l'EGFR ou translocation ALK, le traitement recommandé est:

- un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR en monothérapie en première ligne (au choix : gefitinib, erlotinib ou afatinib, traitements ayant démontré leur intérêt comparativement à la chimiothérapie, principalement en termes de survie sans progression) quel que soit l'indice de performance ECOG, chez les patients ayant une mutation de l'EGFR et une bithérapie à base de sels de platine ou l'osimertinib chez les patients porteurs de la mutation EGFR T790M ayant progressé pendant ou après traitement par ITK de l'EGFR;
- un traitement par crizotinib puis céritinib ou alectinib (traitements ayant démontré leur intérêt comparativement à la chimiothérapie, principalement en termes de survie sans progression) chez les patients ayant une translocation ALK.

➤ En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou d'ALK, chez les patients sans comorbidités majeures et avec un indice de performance ECOG de 0 à 2 :

Le traitement de référence en première ligne est une chimiothérapie (4 à 6 cycles) associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à l'une des molécules suivantes : gemcitabine, taxanes (docétaxel ou paclitaxel), vinorelbine ou pemetrexed (uniquement chez les patients avec un carcinome non épidermoïde):

- Les protocoles recommandés chez les patients âgés de < 70 ans avec un CBNPC de type épidermoïde et un indice de performance de 0 ou 1 sont: cisplatine-gemcitabine, cisplatine-docétaxel, cisplatine-vinorelbine, carboplatine-paclitaxel, carboplatine-nab-paclitaxel. Chez les patients ayant un CBNPC de type épidermoïde et dont la tumeur exprime l'EGFR, l'association necitumumab-gemcitabine-cisplatine peut également être envisagée en 1^{ère} ligne de traitement. A noter que le NCCN a retiré les associations necitumumab-gemcitabine-cisplatine / cisplatine-vinorelbine et carboplatine-vinorelbine des options thérapeutiques dans la dernière actualisation de ses recommandations².
- Les protocoles recommandés chez les patients âgés de < 70 ans avec un CBNPC de type non-épidermoïde et un indice de performance de 0 ou 1 sont : cisplatine-pemetrexed, cisplatine-gemcitabine, cisplatine-docétaxel, carboplatine-paclitaxel, carboplatine-nab-paclitaxel (+/- bévacicumab).
- Les protocoles recommandés chez les patients âgés de < 70 ans avec un indice de performance égal à 2 ou âgés de ≥ 70 ans et avec un indice de performance de 0 à 2, quelle que soit l'histologie de la tumeur, sont : des doublets à base de carboplatine ou l'une des chimiothérapies suivantes en monothérapie : gemcitabine, vinorelbine ou docétaxel.

Chez les patients avec un CBNPC de type non-épidermoïde, ayant une réponse partielle ou une maladie stable et un indice de performance de 0 à 1 après la chimiothérapie d'induction (4 à 6 cycles), il peut être proposé :

- la poursuite d'un des traitements utilisé en première ligne (pemetrexed ; stratégie dite « maintenance de continuation ».
- l'utilisation d'une autre molécule de chimiothérapie (pemetrexed) que celles utilisées lors de l'induction (stratégie dite « switch maintenance »).

En cas d'expression tumorale du PD-L1 ≥ 50%, le pembrolizumab est recommandé en première ligne.

En deuxième ligne, quel que soit le type histologique (épidermoïde ou non épidermoïde), les immunothérapies nivolumab (quel que soit le niveau d'expression tumorale PD-L1) et pembrolizumab (en cas d'expression tumorale PD-L1 ≥ 1%) sont les traitements à privilégier par rapport à la chimiothérapie (docétaxel ou pémétrexed en monothérapie)^{8,9,10}.

➤ En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou d'ALK, chez les patients avec un indice de performance ECOG de 3 à 4, il est recommandé de recourir aux meilleurs soins de support.

Les recommandations européennes³ n'ont pas été modifiées à ce jour en ce qui concerne la stratégie de prise en charge en cas de mutation BRAF V600. Le NCCN dans ses recommandations actualisées en 2018² (version 3.2018) place l'association libre de MEKINIST et TAFINLAR, sur la base d'un consensus d'experts, en 1^{ère} ligne en alternative à la chimiothérapie ou en 2^{ème} ligne après échec d'une chimiothérapie antérieure.

Place de l'association dabrafenib/trametinib

En l'état actuel du dossier, la Commission considère que l'association TAFINLAR / MEKINIST n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600, compte tenu de l'absence de donnée comparative versus des comparateurs cliniquement pertinents (chimiothérapie, immunothérapies anti-PD1).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

■ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé est une affection grave qui engage le pronostic vital.

■ Il s'agit d'un traitement du CBNPC avec mutation BRAF V600 à visée curative.

■ En l'état actuel du dossier, le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi, compte tenu de l'absence de donnée solide permettant d'établir la valeur pronostique de la positivité de BRAF V600 chez les patients atteints d'un CBNPC avancé et de l'absence de donnée robuste comparative, versus des comparateurs cliniquement pertinents, notamment sur la survie globale versus chimiothérapie alors que cette comparaison était possible, ne permettant pas de quantifier l'apport de l'association dabrafenib / trametinib,

■ Il existe des alternatives thérapeutiques : la chimiothérapie et les immunothérapies anti-PD1 (cf. paragraphe 09). Cependant l'association TAFINLAR / MEKINIST est le seul traitement autorisé ciblant la mutation BRAF V600.

■ En l'état actuel du dossier du dossier, l'association TAFINLAR/MEKINIST n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du CBNPC avec mutation BRAF V600 (cf paragraphe 09).

■ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du CBNPC, en particulier au stade avancé,
 - la faible incidence des CBNPC porteurs d'une mutation V600, et l'absence de donnée solide permettant d'établir la valeur pronostique de la positivité de BRAF V600 chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé,
 - de l'absence d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité attendu, au regard de l'absence de donnée robuste comparative, versus des comparateurs cliniquement pertinents, notamment sur la survie globale versus chimiothérapie,
 - l'absence de donnée de qualité de vie,
 - l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins,
- l'association TAFINLAR / MEKINIST n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par l'association TAFINLAR / MEKINIST est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission souhaite réévaluer l'association TAFINLAR / MEKINIST dès que des données robustes, permettant de quantifier l'apport de cette association notamment en termes de survie globale et de la positionner dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600 seront disponibles.