

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
6 février 2019

Date d'examen par la Commission : 23 janvier 2019

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	<p>MEKINIST (trametinib) : « en association au dabrafenib est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète. »</p> <p>TAFINLAR (dabrafenib) : « en association au trametinib est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète. »</p>

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

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de l'association TAFINLAR/MEKINIST par rapport à un placebo sur la réduction du risque de récurrence (16,6 mois dans le groupe placebo et non atteinte dans le groupe TAFINLAR/MEKINIST) chez les patients atteints d'un mélanome cutané de stade III, porteur d'une mutation BRAF V600E/K, après résection complète, - de l'immaturation des données de survie globale pour conclure sur un avantage de TAFINLAR/MEKINIST par rapport au placebo sur ce critère de jugement, - du profil de toxicité connu de cette association avec notamment l'observation de réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) graves (3%), - le besoin médical important dans ce contexte compte tenu du risque de récurrence élevé en cas d'atteinte ganglionnaire même après résection complète et de la faible efficacité du comparateur historique (interféron), comme OPDIVO, l'association TAFINLAR/MEKINIST apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique.
ISP	L'association TAFINLAR/MEKINIST n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>L'association TAFINLAR/MEKINIST est un traitement de première intention pour la prise en charge adjuvante des adultes présentant un mélanome de stade III, porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète).</p> <p>En l'absence de donnée de comparaison directe, sa place vis-à-vis de l'immunothérapie par nivolumab (OPDIVO) en cas de mutation V600 de BRAF n'est pas connue.</p> <p>Conformément au RCP du tramétinib, chez tous les patients éligibles à cette association, une FEVG doit être évaluée avant l'instauration du traitement, un mois après l'instauration ce celui-ci, puis environ tous les 3 mois durant tout le traitement.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p><u>TAFINLAR :</u> 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. 27 août 2018 : extension d'indication en association au trametinib dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète (indication faisant l'objet du présent avis)</p> <p><u>MEKINIST :</u> 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. 27 août 2018 : extension d'indication en association au dabrafenib dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète (indication faisant l'objet du présent avis)</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>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</p> <p>Ces spécialités font l'objet de plans de gestion des risques dans toutes leurs indications validées par l'AMM.</p>
Classification ATC	<p>2018 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de la protéine kinase L01XE23 Dabrafenib L01XE25 Trametinib</p>

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 traitement adjuvant

HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 2

des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.

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.

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 ou au vemurafenib (autre anti BRAF) en monothérapie sur la survie sans progression et la survie globale. Par ailleurs, l'ANSM a élaboré, le 31 Juillet 2018, une RTU pour l'association Tafinlar + Mekinist dans l'indication concernée par la présente évaluation. Le 05 Septembre 2018, le collège de la HAS a estimé que l'association TAFINLAR (dabrafenib)/MEKINIST (trametinib) pouvait faire l'objet d'une prise en charge dérogatoire dans l'indication de cette RTU si le prescripteur estime qu'elle est indispensable pour la prise en charge de ces patients.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

► 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).

Le dabrafenib en association avec le trametinib est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.

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).

Le trametinib en association avec le dabrafenib est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.

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

« MEKINIST

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.

Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. En situation adjuvante, les patients devront être traités pendant une période de 12 mois à moins qu'une récurrence de la maladie ou qu'une toxicité inacceptable ne survienne.

TAFINLAR

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.

Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. En situation adjuvante, les patients devront être traités pendant une période de 12 mois à moins qu'une récurrence de la maladie ou qu'une toxicité inacceptable ne survienne. »

05 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 résecables, et à moins de 5% pour les mélanomes de stade IV (stade métastatique)¹.

La maladie est principalement diagnostiquée précocement (84% des patients sont diagnostiqués au stade I, 9% au stade II/III et 4% au stade IV)². La gravité de ce cancer relève de son évolution et de son potentiel métastatique^{3, 4}. Le mélanome cutané est d'autant plus grave (c'est-à-dire plus à risque d'engendrer des métastases) que son épaisseur est élevée (indice de Breslow), et qu'il est nodulaire ou ulcéré. Il peut disséminer par voie lymphatique entraînant une atteinte

¹ Avis YERVOY du 19/11/2014

² National Cancer Institute. (2017). "Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin." From <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>.

³ Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Le-cancer-en-France-metropolitaine-projections-d-incidence-et-de-mortalite-par-cancer-en-2017>

⁴ <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie>

macroscopique ou microscopique ganglionnaire, ou par voie sanguine, entraînant des métastases à distance.

Le but d'un traitement adjuvant est de traiter la maladie résiduelle non détectable, en complément de la chirurgie. A un stade régional, malgré l'exérèse chirurgicale et en l'absence d'un traitement adjuvant, le risque de récurrence du mélanome est élevé (taux de récurrence à 5 ans pour les stades IIIA, IIIB et IIIC de 37%, 68% et 89% respectivement)^{5, 6} et les récurrences surviennent le plus souvent à distance (métastases, dans environ 50% des cas)⁷.

L'IFN a été le seul traitement approuvé mais avec une efficacité limitée (HR de la survie sans récurrence versus observation = 0,86 ; IC_{99%} [0,81 ; 0,91] p< 0,00001)⁸ et une tolérance modeste. OPDIVO (nivolumab) en monothérapie a obtenu une AMM, le 30/07/2018, dans « le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète ». Cette indication est en cours d'évaluation par la Commission.

KEYTRUDA (pembrolizumab) dispose d'une RTU dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome de stade III après résection complète, et a obtenu le 17 décembre 2018 une AMM européenne dans ce contexte.

Selon les recommandations de la société française de dermatologie (SFD), actualisées en novembre 2018⁹, les patients atteints d'un mélanome de stade III avec expression tumorale de la mutation V600 de BRAF sont éligibles à un traitement par association dabrafenib/tramétinib ou à une immunothérapie (Grade A).

Ainsi, afin de prévenir les récurrences et le développement d'une maladie métastatique chez les patients à haut risque de récurrence, il persiste un besoin médical pour un traitement efficace et bien toléré dans le mélanome en complément de la chirurgie.

⁵ Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol 2009;27(36):6199-206.

⁶ Roman, E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG and Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol 2010;28(18): 3042-47.

⁷ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma Version 2.2018. Janvier 2018. Disponible en ligne : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf

⁸ Ives et al. Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. European J Cancer 2017;82: 171-83

⁹ Guillot B, Dupuy A, Pracht M, et al. actualisation des données concernant le mélanome stade III : nouvelles recommandations du groupe de cancérologie cutanée. Sous l'égide de la Société Française de Dermatologie. novembre 2018.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique	Indication concernée	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Immunothérapie						
INTRONA (interféron alpha-2b) <i>MSD France</i>	Non	Traitement adjuvant chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, par exemple les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire (clinique ou pathologique) des ganglions lymphatiques.	14/12/2016 (RI)	Important	NA	Oui
OPDIVO (nivolumab) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non	OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète	5 décembre 2018	Important	Prenant en compte notamment : - la démonstration de la supériorité de nivolumab par rapport à un traitement actif (ipilimumab disposant d'une AMM, en adjuvant, aux Etats Unis) sur la réduction du risque de récurrence (HR= 0,65 ; IC97,56% [0,51 ; 0,83]), - de l'immaturation des données de survie globale pour conclure sur un avantage de nivolumab par rapport à ipilimumab sur ce critère de jugement, - de la moindre survenue d'événements indésirables graves avec nivolumab, dans un contexte où ipilimumab est connu pour un profil de toxicité moins favorable, - du besoin médical important compte tenu du risque de	En cours

					<p>récidive élevée en cas d'atteinte ganglionnaire même après résection complète et de la faible efficacité du comparateur historique (interféron), la Commission considère qu'OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique incluant uniquement le traitement historique par interféron.</p>	
<p>KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD</p>	Non	<p>KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome à haut risque (de stade III) avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète.(AMM 17/12/2018)</p>	Non encore évalué par la CT	NA	NA	NA

*classe pharmaco-thérapeutique

NA : non applicable car inscription datant avant le décret de 1999 qui régit l'évaluation du SMR et l'ASMR.

A noter que :

- L'ipilimumab (YERVOY) dispose aux Etats Unis d'une indication dans le traitement adjuvant du mélanome, sans précision sur le statut mutationnel de la tumeur, (Traitement adjuvant des patients présentant un mélanome cutané avec atteinte pathologique des ganglions lymphatiques régionaux de plus de 1 mm ayant subi une résection complète, y compris une lymphadénectomie totale)¹⁰.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

L'abstention thérapeutique

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de cette association sont INTRONA, OPDIVO et KEYTRUDA (dans le cadre d'une RTU), YERVOY (hors AMM) et l'abstention thérapeutique.

¹⁰ Cette AMM américaine s'appuie sur une étude comparative versus placebo où l'ipilimumab a montré un gain en survie sans récurrence et en survie globale.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début /Non/Evaluation en cours)	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Oui (04/2016)	AMM mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600
	Oui (09/2018)	AMM mélanome stade III BRAF V600
Allemagne	Oui (09/2015)	AMM mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600
	Oui (08/2018)	AMM mélanome stade III BRAF V600
Pays-Bas	Oui (11/2015)	AMM mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600
Belgique	Oui (02/2017)	AMM mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600
Espagne	Oui (04/2016)	AMM mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600
Italie	Oui (12/2016)	AMM mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600
US	Oui (01/2014)	AMM mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600
	Oui (05/2018)	AMM mélanome stade III BRAF V600
Canada	Oui	AMM mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600
Australie	Oui (08/2015)	AMM mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600
Japon	Oui (05/2016)	AMM mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600
	Oui (07/2018)	AMM mélanome stade III BRAF V600

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données cliniques d'efficacité de l'association dabrafenib / trametinib dans le traitement adjuvant du mélanome porteur d'une mutation BRAF V600 après résection complète reposent sur une étude pivot de phase III (COMBI-AD (BRF115532) analysée ci-dessous.

Une comparaison indirecte a été proposée dans le dossier de la firme. Les analyses ont été menées chez l'ensemble des patients disponibles dans les études, quel que soit leur statut de mutation BRAF. L'efficacité des traitements est donc comparée sur tous les patients atteints de mélanome cutané à haut risque complètement résecué. Elle n'est donc pas spécifique au profil de patients retenu par l'AMM (BRAF V600 muté) et par conséquent, elle ne sera pas retenue.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude BRF115532

Référence	COMBI-AD (BRF115532): A phase III randomized double blind study of dabrafenib in combination with trametinib versus two placebos in the adjuvant treatment of high-risk BRAF V600 mutation-positive melanoma after surgical resection.
Type d'étude	Etude de supériorité de phase III, randomisée, en double aveugle, versus placebo ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association dabrafenib + trametinib chez des patients adultes atteints d'un mélanome cutané de stade III, porteur d'une mutation BRAF V600E/K, après résection complète.

<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Phase de sélection : L'évaluation du patient devait être complétée dans les 28 jours précédant la randomisation.</p> <p>Phase de traitement : Les patients inclus dans l'étude devaient être traités pendant une durée de 12 mois. L'arrêt du traitement pouvait avoir lieu avant la fin des 12 mois en cas de récurrence de la maladie, de décès, de toxicité inacceptable ou de retrait de consentement.</p> <p>Phase de suivi post-traitement : Les patients ayant arrêté le traitement à l'issue de la phase de traitement étaient suivis (pour recherche de récurrence) tous les 3 mois jusqu'à 24 mois post-traitement puis tous les 6 mois jusqu'à l'arrêt de l'étude, retrait de consentement ou décès. Après récurrence de la maladie, les patients continuaient à être suivis, dans le cadre de l'étude, tous les 3 mois jusqu'à 24 mois puis tous les 6 mois. Des informations portant sur les traitements anticancéreux prescrits après récurrence, les réponses à ces traitements, la survie globale et la qualité de vie étaient recueillies.</p>
<p>Date et durée de l'étude</p>	<p>Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 31/01/2013. Fin du recrutement (dernier patient inclus) : 11/12/2014. Date du cut-off : 30/06/2017 (date de l'analyse principale pour le critère de survie sans récurrence [RFS ; au moins 410 événements] et de 1^{ère} analyse intermédiaire pour le critère de survie globale [OS]).</p>
<p>Objectifs de l'étude</p>	<p>Objectif principal : L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'association dabrafenib + trametinib, comparée à celle d'un double placebo chez des patients atteints de mélanome cutané de stade III histologiquement confirmé, porteur d'une mutation BRAF V600E/K, et ayant subi une résection complète. Le critère principal d'évaluation était la survie sans récurrence (RFS).</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Comparer l'efficacité de l'association dabrafenib + trametinib à celle d'un double placebo. Les critères d'évaluation secondaires étaient : <ul style="list-style-type: none"> ○ survie globale (OS), ○ survie sans métastase à distance (DMFS), ○ survie sans maladie (FFR). ▪ Evaluer la tolérance de l'association dabrafenib + trametinib dans la population globale de l'étude, incluant notamment l'incidence des carcinomes épidermoïdes, des nouveaux cancers dans d'autres localisations, et d'autres lésions cutanées prolifératives. <p>Objectifs exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluer et comparer la qualité de vie des patients dans les 2 groupes de traitement ; ▪ Caractériser plus en détails la pharmacocinétique dans un sous-groupe de patients au cours de la phase de traitement et ainsi explorer la relation effet/dose du dabrafenib et du trametinib ainsi que de leurs métabolites sur les critères cliniques* ; ▪ Réalisation de recherches translationnelles incluant la caractérisation moléculaire des récurrences, l'analyse prédictive des marqueurs pronostiques,

	<p>l'évaluation de la fonction immunitaire, la caractérisation des mécanismes liés aux événements indésirables d'intérêt, la caractérisation moléculaire des tumeurs survenant au cours du traitement ;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analyse des taux d'ADN libre circulant dans le plasma en tant que facteur prédictif précoce d'une récurrence ou d'une métastase* ; ▪ Evaluer la relation entre les variants génétiques de l'ADN de l'hôte et la pharmacocinétique, la tolérance et l'efficacité du traitement*.
--	--

METHODE

Critères de sélection	<p><u>Principaux critères d'inclusion*</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients âgés de 18 ans ou plus ; ▪ Patients présentant un mélanome cutané à haut risque histologiquement confirmé (stade IIIA [métastase ganglionnaire >1 mm], IIIB ou IIIC selon la classification AJCC n°7), porteur d'une mutation BRAF V600E/K (confirmé par le test bioMérieux THxID BRAF Assay), et ayant été complètement résecqué. Les patients ayant une récurrence ganglionnaire initiale résecable après le diagnostic d'un mélanome de stade I ou II étaient éligibles ; ▪ Les patients devaient présenter une résection complète suite à un acte chirurgical ayant eu lieu dans les 12 semaines précédant la randomisation ; ▪ Les patients devaient avoir totalement récupéré de l'acte chirurgical (e.g. absence d'infection non contrôlée de la plaie ou de drainage) ; ▪ Score de performance ECOG de 0 ou 1 ; ▪ Fonctions organiques adéquates définies par : <ul style="list-style-type: none"> - pour la fonction rénale : créatininémie ≤1,5 mg/dl, - pour la fonction hépatique : taux d'Alanine aminotransférase (ALAT) ≤2,5 fois la limite supérieure de la normale (ULN), albuminémie ≥1,4 g/dl et bilirubine totale ≤1,5 fois l'ULN, - pour la fonction cardiaque : fraction d'éjection ventriculaire gauche ≥ à la limite inférieure de la normale, - pour les paramètres hématologiques : nombre de neutrophiles ≥1,2x10⁹/l, hémoglobine ≥9 g/dl, nombre de plaquettes ≥100x10⁹/l, temps de prothrombine/International normalized ratio (INR) et temps partiel de thromboplastine ≤1,5 fois l'ULN. <p><u>Principaux critères de non inclusion*</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mélanome muqueux ou oculaire, ou présence d'une métastase en transit non résecable ; ▪ Preuve de métastase à distance lors de la sélection ; ▪ Antécédent de traitement anticancéreux (chimiothérapie, immunothérapie, traitement biologique, vaccin anticancéreux, ou traitement expérimental), incluant la radiothérapie, pour le mélanome ; ▪ Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ; ▪ Antécédent d'autre cancer, incluant mélanome ou autre tumeur à l'exception : des patients en rémission depuis plus de 5 ans (sauf présence de mutation RAS activée), des patients avec un antécédent de cancer cutané autre que mélanome complètement résecqué (e.g. carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde), carcinome <i>in situ</i> traité avec succès, mélanome primitifs multiples si les lésions sont concurrentes. Les patients avec un antécédent de tumeur avec une mutation RAS activé n'étaient pas éligibles ; ▪ Antécédent de risque cardiovasculaire incluant : un intervalle QT corrigé par la fréquence cardiaque (Formule de Bazett) ≥480 ms, un antécédent ou une preuve d'arythmie cliniquement significative non contrôlée, un antécédent de syndrome coronarien aigu, un antécédent ou une preuve d'insuffisance cardiaque congestive de classe ≥II selon la classification du NYHA, les patients avec défibrillateur intracardiaque, une anomalie morphologique de valve cardiaque (grade ≥2) et une hypertension non contrôlée réfractaire aux traitements (pression artérielle systolique >140 mm Hg et pression artérielle diastolique >90 mm Hg) ; ▪ Antécédent ou preuve/risque d'occlusion veineuse rétinienne ou de rétinopathie séreuse centrale ; ▪ Antécédent cliniquement significatif ou présence active de maladie interstitielle pulmonaire ou de pneumopathie.
------------------------------	---

Cadre et lieu de l'étude	170 centres dans 25 pays : Allemagne (24 centres), Argentine (3 centres), Australie (11 centres), Autriche (5 centres), Belgique (4 centres), Brésil (2 centres), Canada (6 centres), Danemark (3 centres), Espagne (12 centres), Etats-Unis (20 centres), France (17 centres) , Grèce (3 centres), Israël (1 centre), Italie (8 centres), Japon (2 centres), Norvège (2 centres), Nouvelle Zélande (1 centre), Pays-Bas (7 centres), Pologne (4 centres), République Tchèque (4 centres), Royaume-Uni (14 centres), Russie (8 centres), Suède (4 centres), Suisse (3 centres), et Taïwan (2 centres).
Traitement étudié	<p>Les patients ont été randomisés pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dabrafenib 150 mg 2 fois par jour (BID) + trametinib 2 mg 1 fois par jour (QD), OU ▪ placebo dabrafenib 2 fois par jour (BID) + placebo trametinib 1 fois par jour (QD). <p>Les traitements étaient administrés par voie orale chez des patients à jeun (1h avant ou 2h après un repas). A noter que si l'un des 2 médicaments (dabrafenib/placebo dabrafenib ou trametinib/placebo trametinib) était arrêté, l'administration de l'autre médicament pouvait continuer.</p> <p>Une interruption et/ou une réduction des doses administrées étaient autorisées en cas d'intolérance aux doses spécifiées dans le protocole. Trois paliers de doses ont été établis :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dabrafenib 150 mg BID / trametinib 2 mg QD qui était la dose administrée initialement à tous les patients, ▪ dabrafenib 100 mg BID/ trametinib 1,5 mg QD qui était le 1er palier de réduction de dose, ▪ dabrafenib 75 mg BID / trametinib 1 mg QD qui était le dernier palier de réduction de dose. <p>La durée totale de la phase de traitement était de 12 mois. Toutefois le traitement pouvait être arrêté en cas de récurrence, de décès, de toxicité inacceptable, de violation du protocole, de demande du patient ou de son représentant légal, de décision de l'investigateur, de patient perdu de vue, de la fin de l'étude (l'étude sera considérée comme complétée lorsque 70% des patients randomisés seront décédés ou perdus de vue).</p>
Critère de jugement principal	Survie sans récurrence (RFS) définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une récurrence par l'investigateur ou du décès du patient (toutes causes confondues), selon l'événement arrivant en premier.
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critère de jugement secondaire hiérarchisé</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ la survie globale (OS), définie par le délai entre la date de randomisation et la date du décès du patient (toutes causes confondues). <p><u>Autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ la survie sans métastase à distance (DMFS), définie par le délai entre la randomisation et la date d'observation de la 1^{ère} métastase à distance par l'investigateur ou du décès du patient (toutes causes confondues), selon l'événement arrivant en premier, ▪ la survie sans maladie (FFR), définie par le délai entre la randomisation et la date d'observation d'une récurrence locale ou à distance de la maladie par l'investigateur ou du décès du patients du fait de la maladie ou de la toxicité du traitement, selon l'événement arrivant en premier.
Critère exploratoire d'intérêt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evolution de la qualité de vie des patients mesurée par le questionnaire EQ-5D¹¹.
Taille de l'échantillon	<p><u>Calcul du nombre de patients nécessaires :</u></p> <p>Avant l'amendement n°7 du 31 mai 2017 du protocole de l'étude, les hypothèses suivantes avaient été réalisées pour définir la taille de l'échantillon :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ distribution exponentielle de la survie, ▪ HR de 0,7143 entre les groupes sur le critère de jugement principal (médiane de RFS de 15 et 21 mois respectivement dans les groupes

¹¹ EQ-5D : Questionnaire général d'évaluation de la qualité de vie sur 5 domaines : mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleurs/gêne et anxiété/dépression.

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ placebo et dabrafenib + trametinib), ▪ randomisation selon un ratio 1:1 ▪ une erreur bilatérale de type I de 5%, ▪ une puissance de 95% pour démontrer la supériorité de l'association dabrafenib + trametinib par rapport au placebo, ▪ une vitesse d'inclusion des patients de 42 patients/mois sur 20,3 mois, ▪ un taux d'arrêt de traitement de 5% dans le groupe placebo et de 15% dans le groupe dabrafenib +trametinib. <p>Sur la base de ces hypothèses, il avait été estimé qu'il était nécessaire d'inclure 852 patients pour observer les 467 événements de RFS nécessaires, permettant ainsi d'effectuer l'analyse finale sur ce critère 32 mois après le début de l'étude.</p> <p>Suite à l'amendement n°7 (réalisé en accord avec la <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) et l'<i>European Medicines Agency</i> (EMA)), l'analyse finale du critère de jugement principal de RFS devait être effectuée au <i>cut-off</i> prédéfini du 30 juin 2017, date à laquelle il était attendu que 410 événements de RFS aient été observés, permettant d'obtenir une puissance supérieure à 90% pour démontrer la différence entre les groupes de traitement.</p>
Méthode de randomisation	<p>Une randomisation centrale utilisant l'<i>Interactive Voice Response System</i> (IVRS) a été effectuée selon un ratio 1:1 entre les groupes dabrafenib + trametinib et placebo. La randomisation était stratifiée selon le type de mutation BRAF V600 (E ou K) et le stade du mélanome (IIIA, IIIB ou IIIC).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse des critères de jugement d'efficacité :</p> <p><u>Populations d'analyse :</u></p> <p>Les analyses des critères de jugement de l'efficacité étaient réalisées sur la population en intention de traiter (ITT) correspondant à l'ensemble des patients randomisés (qu'ils aient reçu le traitement ou non). Les analyses étaient menées en fonction des groupes de randomisation et non du traitement effectivement reçu.</p> <p><u>Gestion des données manquantes :</u></p> <p>Tous les patients randomisés étaient inclus dans les analyses selon le principe de l'ITT et tous les événements observés au cours de l'étude étaient pris en compte que ceux-ci soient rapportés sous traitement ou non.</p> <p>Pour l'évaluation de la RFS, si un patient était perdu de vue de façon prolongée, ceci étant défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥3 évaluations consécutives étaient manquantes au cours de la phase de traitement, OU ▪ ≥2 évaluations consécutives étaient manquantes au cours du suivi tous les 3 mois, OU ▪ ≥1 évaluation était manquante au cours du suivi tous les 6 mois, <p>et qu'une évaluation suivant cette période montrait un événement de récurrence ou de décès, alors le patient était censuré pour le critère de RFS à la dernière évaluation disponible pour celui-ci avant qu'il soit perdu de vue.</p> <p><u>Méthode d'analyse statistique :</u></p> <p>Dans cette étude, le critère de jugement principal (RFS) et le critère de jugement secondaire clé (OS) ont été analysés de façon hiérarchique. Si l'efficacité de l'association dabrafenib + trametinib était démontrée sur le critère principal alors le critère secondaire clé était testé statistiquement. Dans le cas contraire le critère secondaire clé n'était pas testé.</p> <p><u>Critère de jugement principal</u></p> <p>L'analyse primaire avait pour objectif de tester l'hypothèse nulle H_0 : HR=1. La RFS était résumée en utilisant une méthode de Kaplan Meier. Les groupes de</p>

traitement étaient comparés entre eux à l'aide d'un test log-rank stratifié. Le HR estimateur de Pike¹² (estimateur non paramétrique du HR spécialement développé pour analyser des données de survie) était calculé avec son IC₉₅.

Les médianes de RFS accompagnées des Q1-Q3 et de leurs IC₉₅ ont été calculées à l'aide d'une méthode de Brookmeyer-Crowley avec une fonction de transformation linéaire.

Pour l'analyse de la RFS les patients étaient censurés s'ils :

- ne disposaient d'aucune évaluation après le début du traitement,
- n'avaient pas présenté d'événement au moment du *cut-off*,
- avaient été perdu de vue avant l'observation d'un événement,
- avaient débuté un traitement anticancéreux subséquent avant l'observation d'un événement.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour le critère de jugement principal :

- non censure des patients débutant un nouveau traitement anticancéreux et des patients perdus de vue sur une période de temps étendue,
- le développement d'un nouveau mélanome primitif n'était pas considéré comme un événement de RFS,
- utilisation d'un modèle de régression de Cox pour le calcul du HR entre les groupes de traitement. L'IC₉₅ était alors calculé en utilisant un test de Wald,
- utilisation d'un modèle multivarié par régression de Cox avec les facteurs pronostics comme covariables (sexe, stade T, ulcération de la tumeur, stade N, maladie en transit, sous-type de mélanome) pour le calcul du HR entre les groupes de traitement.
- utilisation des données des CRF pour la stratification au lieu des données de l'IVRS.

Enfin, des analyses en sous-groupes ont été réalisées notamment selon le groupe d'âge (<65 ans ou ≥65 ans), le sexe, l'ethnie (caucasien ou asiatique), la région géographique, le type de mutation BRAF V600 (E ou K), le stade du mélanome cutané (IIIA, IIIB ou IIIC), la présence de micrométastases et/ou d'ulcération, et le nombre de masses métastatiques ganglionnaires (1, 2-3 ou ≥4).

Critère de jugement secondaire hiérarchisé

Les analyses statistiques utilisées pour le critère d'OS étaient les mêmes que pour le critère de RFS.

L'évaluation de l'OS était basée sur un design séquentiel de Lan-DeMets en 3 observations incluant 2 analyses intermédiaires et 1 analyse finale. La première analyse intermédiaire devait avoir lieu lors de l'analyse principale de la RFS. Toutefois, étant donné que l'amendement n°7 a avancé la date de cette dernière, une nouvelle analyse intermédiaire de l'OS est prévue quand environ 299 décès auront été observés (représentant environ 50% des 597 décès prévus pour l'analyse finale) afin d'obtenir des données d'efficacité précoces sur la survie. Pour les analyses intermédiaires, le seuil de significativité devait être déterminé sur la base du nombre d'événements observés à l'aide d'un intervalle d'O'Brien-Fleming.

Si le critère de jugement principal de RFS montrait une différence significative entre les groupes alors le critère de jugement secondaire clé de l'OS était testé. Si aucune différence significative n'était observée entre les groupes sur ce dernier au moment de la première analyse intermédiaire alors les autres analyses intermédiaires étaient réalisées aux dates correspondantes. Si une différence significative entre les groupes est observée dès la première analyse intermédiaire alors les analyses suivantes ne sont pas réalisées formellement.

Pour l'analyse de l'OS les patients étaient censurés s'ils étaient en vie au moment du *cut-off*.

Une analyse de sensibilité a été réalisée en utilisant un modèle de régression de Cox comme pour l'analyse de sensibilité de la RFS.

Autres critères de jugement secondaires

Les critères de DMFS et de FFR ont été analysés à l'aide d'une méthode de Kaplan

¹² Berry G, Kitchin, R, Mock P (1991) A comparison of Two Simple Hazard Ratio Estimators Based on the Logrank Test. StatMed.749-55

Meier et les comparaisons entre les groupes ont été réalisées en utilisant un test log-rank stratifié.

Analyse des critères de jugement de tolérance :

Populations d'analyse :

Les analyses des critères de jugement de la tolérance étaient réalisées sur la population de tolérance correspondant à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Ces analyses étaient menées en fonction du traitement réellement reçu.

Gestion des données manquantes :

En cas de donnée manquante concernant la causalité d'un événement indésirable, par défaut il est considéré que l'EI est jugé relié au traitement reçu dans le cadre de l'étude.

Méthode d'analyse statistique :

Description du nombre et du pourcentage de patients ayant présenté des EI, des EIG (codage MedDRA version 19.1), des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, des EI d'intérêt, un décès ainsi que des anomalies biologiques.

Résultats :

Au total, 870 patients ont été randomisés : 438 dans le groupe dabrafenib + tramétinib et 432 dans le groupe placebo. L'âge médian était de 51 ans (18 % avaient plus de 65 ans). La majorité des patients était porteurs d'une mutation BRAF V600E (91 %) ; les autres d'une mutation V600K

Tableau 1 : Etude COMBI-AD - Principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion - Population ITT

COMBI-AD	Dabrafenib + tramétinib N=438	Placebo N=432	Total N=870
Age, ans			
Moyenne (ET)	50,4 (14,2)	50,5 (13,1)	50,4 (13,7)
18-64 ans, n (%)	353 (81)	359 (83)	712 (82)
65-74 ans, n (%)	73 (17)	61 (14)	134 (15)
75-84 ans, n (%)	11 (3)	11 (3)	22 (3)
≥85 ans, n (%)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Sexe, n (% patients)			
Masculin	243 (55)	239 (55)	482 (55)
Féminin	195 (45)	193 (45)	388 (45)
Type, n (% patients)			
Caucasien	432 (99)	427 (99)	859 (99)
Asiatique	6 (1)	5 (1)	11 (1)
Délai entre le diagnostic et l'initiation, mois			
Médiane (Min-Max)	5,0 (1 - 306)	6,0 (0 - 351)	5,0 (0 - 351)
Stade du mélanome lors de la sélection, n (%)			
IIIA	83 (19)	71 (16)	154 (18)
IIIB	169 (39)	187 (43)	356 (41)
IIIC	181 (41)	166 (38)	347 (40)
Inconnu	5 (1)	8 (2)	13 (1)
Type de mutation BRAF V600			
BRAF V600E	397 (91)	395 (91)	792 (91)
BRAF V600K	41 (9)	37 (9)	78 (9)
Ulcération tumorale primaire, n (%)			
Oui	179 (41)	177 (41)	356 (41)
Non	253 (58)	249 (58)	502 (58)
Manquant	6 (1)	6 (1)	12 (1)

COMBI-AD	Dabrafenib + trametinib N=438	Placebo N=432	Total N=870
Maladie en transit, n (% patients)			
Oui	51 (12)	36 (8)	87 (10)
Non	387 (88)	395 (91)	782 (90)
Manquant	0	1 (<1)	1 (<1)
Stade TNM : tumeur primaire, n (% patients)			
T1a	54 (12)	59 (14)	113 (13)
T1b	20 (5)	24 (6)	44 (5)
T2a	80 (18)	80 (19)	160 (18)
T2b	28 (6)	22 (5)	50 (6)
T3a	73 (17)	54 (13)	127 (15)
T3b	67 (15)	74 (17)	141 (16)
T4a	29 (7)	34 (8)	63 (7)
T4b	77 (18)	72 (17)	149 (17)
TX	6 (1)	8 (2)	14 (2)
Manquant	4 (<1)	5 (1)	9 (1)
Stade TNM : ganglions régionaux, n (% patients)			
N1a	82 (19)	95 (22)	177 (20)
N1b	87 (20)	81 (19)	168 (19)
N2a	70 (16)	62 (14)	132 (15)
N2b	71 (16)	80 (19)	151 (17)
N2c	18 (4)	16 (4)	34 (4)
N3	110 (25)	97 (22)	207 (24)
Manquant	0	1 (<1)	1 (<1)
Stade TNM : métastases à distance, n (% patients)			
M0	437 (>99)	432 (100)	869 (>99)
Manquant	1 (<1)	0	1 (<1)

► Critère de jugement principal : Survie sans récurrence (RFS)

Analyse principale au cut-off du 30 juin 2017 :

A l'issue d'un suivi médian de 34 mois dans le groupe dabrafenib + trametinib et de 33 mois dans le groupe placebo, la médiane de survie sans récurrence a été de 16,6 mois dans le groupe placebo et n'a pas été atteinte dans le groupe dabrafenib + trametinib.

Un total de 414 événements de survie sans récurrence a été observé, 166 (38%) dans le groupe dabrafenib + trametinib et 248 (57%) dans le groupe placebo (HR= 0,47 ; IC_{95%} [0,39 ; 0,58] ; $p=1,53 \times 10^{-14}$).

La majorité des événements de récurrence a été des récurrences à distance, plus fréquentes dans le groupe placebo (24% vs 31%). Les récurrences locales/régionales étaient également plus fréquentes dans le groupe placebo (14% vs 26%).

Tableau 2 : Etude COMBI-AD – Résultats sur le critère principal de RFS au cut-off du 30 juin 2017 - Population ITT

COMBI-AD	Dabrafenib + trametinib N=438	Placebo N=432
Nombre de patients présentant un événement de récurrence, et type d'événement, n (%)	163 (37)	247 (57)
<i>Récurrence locale/régionale</i>	<i>61 (14)</i>	<i>114 (26)</i>
<i>Récurrence à distance</i>	<i>103 (24)</i>	<i>133 (31)</i>
<i>Nouveau mélanome primitif</i>	<i>7 (2)</i>	<i>8 (2)</i>
Nombre de patients décédés, n (%)	3 (<1)	1 (<1)
Médiane de survie sans récurrence, mois [IC_{95%}]	NA [44,5 ; NA]	16,6 [12,7 ; 22,1]

COMBI-AD	Dabrafenib + trametinib N=438	Placebo N=432
HR vs placebo [IC ₉₅] p	0,47 [0,39 ; 0,58] 1,53x10 ⁻¹⁴	
Estimation du taux de RFS, % [IC ₉₅] :		
1 an	88 [85 ; 91]	56 [51 ; 61]
2 ans	67 [63 ; 72]	44 [40 ; 49]
3 ans	58 [54 ; 64]	39 [35 ; 44]
Patients censurés et toujours en cours de suivi*, n (%)	229 (52)	149 (34)
Patients censurés et n'étant plus suivis, n (%)	43 (10)	35 (8)
Motifs de censure :		
Sans événement de RFS au moment du cut-off	258 (59)	176 (41)
Perdu de vue sur une période étendue	1 (<1)	4 (<1)
Initiation d'un nouvel anticancéreux	2 (<1)	0
Pas d'évaluation à l'initiation	11 (3)	3 (<1)
Signe d'un mélanome non réséqué ou de métastases à distance lors de la sélection	0	1 (<1)

* Correspond aux patients en vie, n'ayant pas débuté de nouveau traitement anticancéreux, et n'étant pas sortis de l'étude au moment du cut-off.

Figure 1 : Etude COMBI-AD – Courbe de Kaplan Meier sur le critère de jugement principal (RFS) au cut-off du 30 juin 2017 - Population ITT

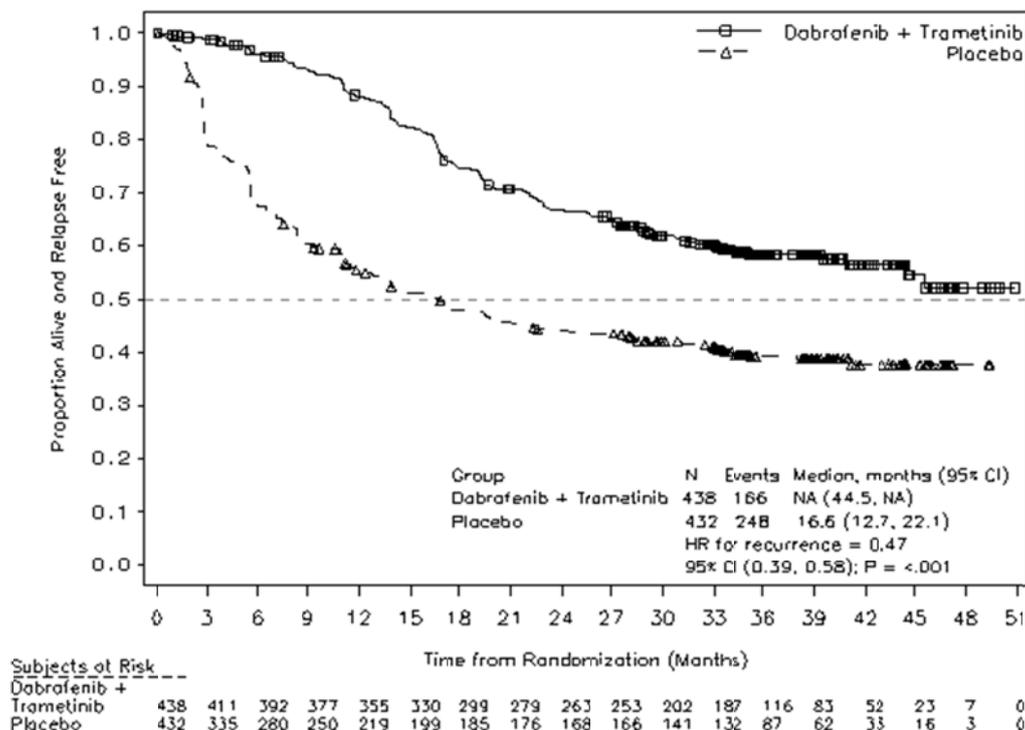


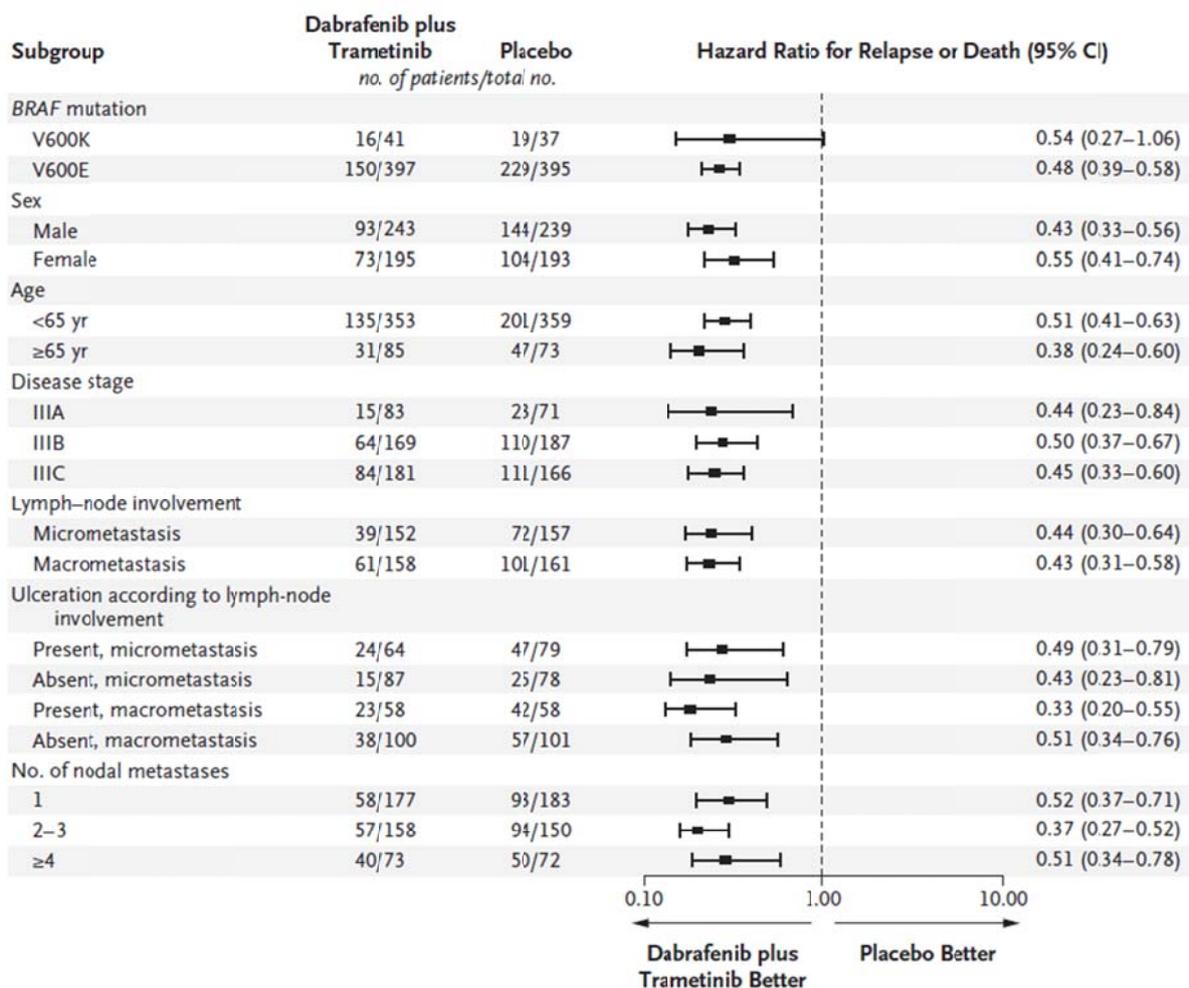
Tableau 3 : Etude COMBI-AD – Analyses de sensibilité sur le critère de jugement principal (RFS) au cut-off du 30 juin 2017 - Population ITT

COMBI-AD	Dabrafenib + trametinib vs placebo
HR vs placebo [IC₉₅] ; p	
Non censure des patients débutant un nouveau traitement anticancéreux ou perdu de vue sur une période de temps étendue	0,48 [0,39 ; 0,52] ; p<0,001
Nouveaux mélanomes primitifs non considérés comme des événements de récurrence	0,47 [0,38 ; 0,57] ; <0,001
Utilisation d'une analyse de Cox par régression	0,47 [0,38 ; 0,57] ; p<0,001
Utilisation d'une analyse multivariée de Cox par régression	0,43 [0,35 ; 0,53] ; p<0,001
Stratification basée sur les CRF	0,47 [0,38 ; 0,57] ; p<0,001

Les analyses en sous-groupes ont montré des résultats cohérents avec ceux de l'analyse principale. En effet, le HR vs placebo observé était toujours inférieur à 1 (compris entre 0,33 et 0,55 pour les principaux) quel que soit le sous-groupe considéré et notamment :

- selon le stade de la maladie IIIA (HR=0,44), IIIB (HR=0,50) et IIIC (HR=0,45),
- selon la présence (HR=0,33 à 0,49) ou l'absence (HR=0,43 à 0,51) d'ulcération.

Figure 2 : Etude COMBI-AD - Analyses en sous-groupes sur le critère principal de RFS au cut-off du 30 juin 2017 - Population ITT



Analyse de suivi au cut-off du 30 avril 2018 :

A la date du cut-off du 30 avril 2018 correspondant à l'analyse non prévue de suivi demandée par l'EMA, et avec un suivi médian de 44 mois dans le groupe dabrafenib + trametinib et 42 mois dans

le groupe placebo, un total de 431 événements de RFS a été observé, 177 (40%) dans le groupe dabrafenib + tramétinib et 254 (59%) dans le groupe placebo.

Ainsi lors de cette analyse, l'association dabrafenib + tramétinib restait supérieure au placebo, avec une quantité d'effet similaire par rapport à l'analyse principale, et une réduction du risque de récurrence ou de décès de 51% (HR=0,49, IC_{95%} [0,40 ; 0,59]).

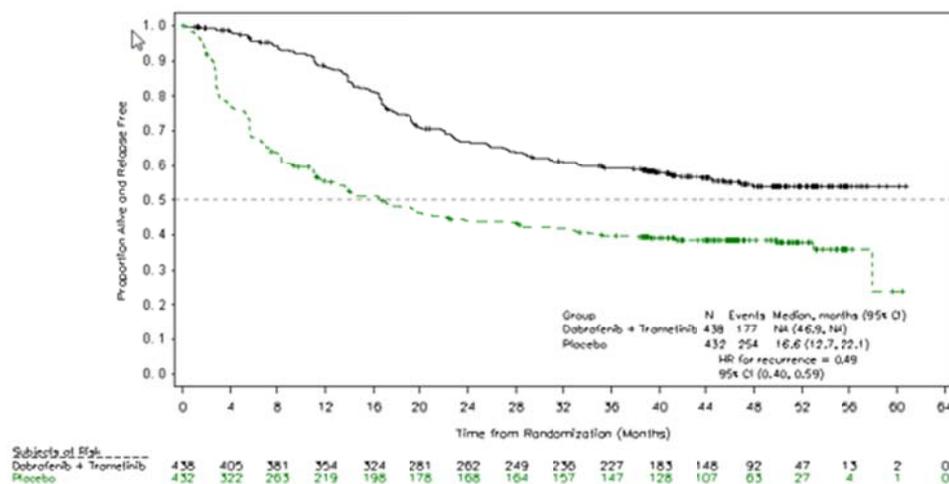
La médiane de survie sans récurrence restait non atteinte dans le groupe dabrafenib + tramétinib et de 16,6 mois dans le groupe placebo, et les probabilités de survie sans récurrences à 1 an (88% vs 56%), 2 ans (67% vs 44%) et 3 ans (59% vs 40%) n'étaient pas modifiées par rapport à l'analyse principale.

Tableau 4 : Etude COMBI-AD – Résultats sur le critère de jugement principal (RFS) au cut-off du 30 avril 2018 - Population ITT

COMBI-AD	Dabrafenib + tramétinib N=438	Placebo N=432
Nombre de patients présentant un événement de récurrence, et type d'événement, n (%)	174 (40)	253 (59)
Nombre de patients décédés, n (%)	3 (<1)	1 (<1)
Médiane de survie sans récurrence, mois [IC _{95%}]	NA [46,9 ; NA]	16,6 [12,7 ; 22,1]
HR vs placebo [IC _{95%}]	0,49 [0,40 ; 0,59]	
Estimation du taux de RFS, % [IC _{95%}]:		
1 an	88 [85 ; 91]	56 [51 ; 61]
2 ans	67 [62 ; 72]	44 [40 ; 49]
3 ans	59 [55 ; 64]	40 [35 ; 45]
Patients censurés et toujours en cours de suivi*, n (%)	216 (49)	139 (32)
Patients censurés et n'étant plus suivis, n (%)	45 (10)	39 (9)

* Correspond aux patients en vie, n'ayant pas initié de nouveau traitement anticancéreux, et n'étant pas sortis d'étude au moment du cut-off.

Figure 3 : Etude COMBI-AD – Courbe de Kaplan Meier sur le critère principal de RFS au cut-off du 30 avril 2018 - Population ITT



► Critère de jugement secondaire hiérarchisé : Survie globale (OS)

Analyse principale au cut-off du 30 juin 2017 :

A la date du cut-off du 30 juin 2017 correspondant à la première analyse intermédiaire prévue au protocole pour ce critère, seuls 153 décès ont été rapportés, 60 (14%) dans le groupe dabrafenib + tramétinib et 93 (22%) dans le groupe placebo sur les 597 attendus pour l'analyse finale de la survie globale.

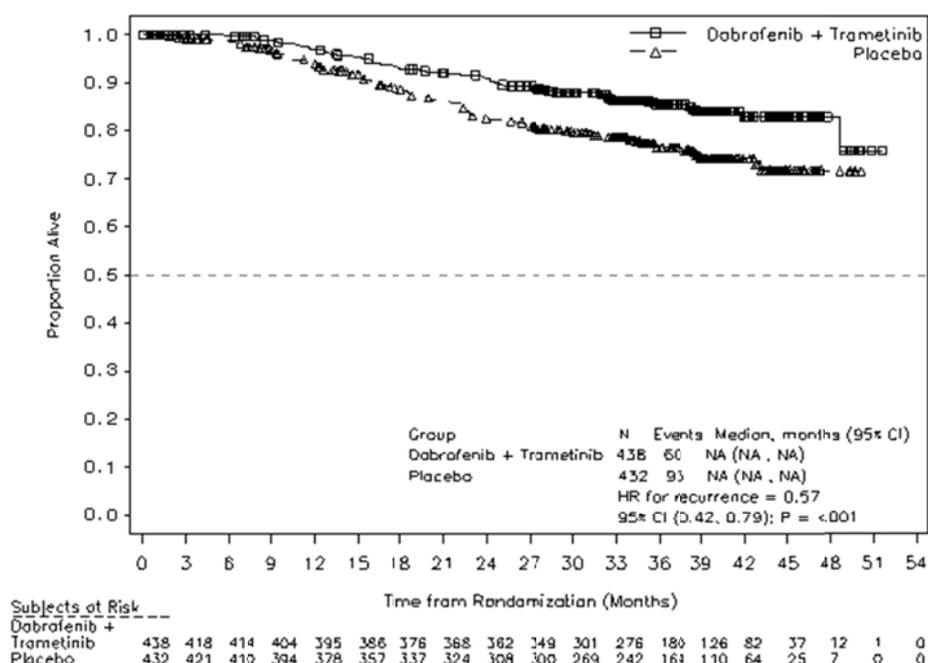
Cette analyse n'a pas démontré de différence entre les deux groupes sur la survie globale (HR= 0,57 ; IC_{95%} [0,42 ; 0,79] ; p=0,0006 > p prédéfini de 0,000019, NS). Le p du seuil de significativité était fixé à 0,000019 pour cette analyse intermédiaire (intervalle d'O'Brien-Fleming), la significativité n'avait donc pas pu être démontrée.

Tableau 5 : Etude COMBI-AD – Résultats sur le critère secondaire hiérarchisé (OS) au cut-off du 30 juin 2017 - Population ITT

COMBI-AD	Dabrafenib + trametinib N=438	Placebo N=432
Nombre de patients décédés, n (%)	60 (14)	93 (22)
Médiane de survie globale, mois [IC _{95%}]	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA]
HR vs placebo [IC _{95%}] P	0,57 [0,42 ; 0,79] 6x10⁻⁴ * (NS car > p prédéfini de 0,000019)	
Estimation du taux d'OS, % [IC _{95%}]:		
1 an	97 [95 ; 99]	94 [92 ; 96]
2 ans	91 [88 ; 94]	83 [79 ; 86]
3 ans	86 [82 ; 89]	77 [72 ; 81]
Patients censurés et toujours en cours de suivi, n (%)	331 (76)	277 (64)
Patients censurés et n'étant plus suivis, n (%)	47 (11)	62 (14)

* Significativité non atteinte au seuil de 0,000019

Figure 4 : Etude COMBI-AD – Courbe de Kaplan Meier sur le critère secondaire hiérarchisé (OS) au cut-off du 30 juin 2017 - Population ITT



Autres critères de jugement

Compte tenu de l'absence de supériorité démontrée sur le critère de jugement hiérarchisé « survie globale », les résultats sur les autres critères de jugement secondaires sont donnés uniquement à titre d'information :

Survie sans métastases à distance (DMFS) au cut-off du 30 juin 2017

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie sans métastases à distance. La médiane de DMFS n'a été atteinte dans aucun des groupes comparés.

A la date du *cut-off*, un total de 262 événements de DMFS a été rapporté. Il s'agissait de 106 cas de métastases à distance et de 4 décès dans le groupe dabrafenib + trametinib et de 150 cas de métastases à distance et 2 décès dans le groupe placebo.

Survie sans maladie (FFR) au cut-off du 30 juin 2017

A la date du *cut-off*, un total de 412 événements de FFR ont été rapportés. Il s'agissait de 163 événements liés à la maladie et de 2 décès dans le groupe dabrafenib + trametinib et de 247 événements liés à la maladie dans le groupe placebo.

Tableau 6 : Etude COMBI-AD - Disposition et évolution des patients au cut-off du 30 juin 2017 - Population de tolérance

COMBI-AD	Dabrafenib + trametinib		Placebo	
Patients randomisés, N	438		432	
Patients traités, n (%)	435 (99)		432 (100)	
Statut vis-à-vis de l'étude au moment du cut-off, n (%)				
Décédé	60 (14)		93 (22)	
En cours d'étude, phase de suivi	331 (76)		277 (64)	
Sorti de l'étude et motifs :	47 (11)		62 (14)	
<i>Retrait du consentement</i>	31 (7)		40 (9)	
<i>Perdu de vue</i>	11 (3)		18 (4)	
<i>Choix de l'investigateur</i>	5 (1)		4 (<1)	
Statut vis-à-vis du traitement au moment du cut-off, n (%)				
	Dabrafenib	Trametinib	Pbo dabrafenib	Pbo trametinib
Traitement terminé	435 (100)	435 (100)	432 (100)	432 (100)
Phase de traitement complétée dans sa totalité	272 (63)	277 (64)	227 (53)	227 (53)
Arrêt de traitement prématuré et motifs :	163 (37)	158 (36)	205 (47)	205 (47)
<i>Evènement indésirable</i>	108 (25)	104 (24)	12 (3)	12 (3)
<i>Décision du patient ou de son représentant l'égal</i>	27 (6)	26 (6)	11 (3)	11 (3)
<i>Récidive de la maladie</i>	23 (5)	23 (5)	175 (41)	175 (41)
<i>Violation du protocole</i>	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
<i>Choix de l'investigateur</i>	2 (<1)	2 (<1)	5 (1)	5 (1)
<i>Perdu de vue</i>	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)

Pbo = Placebo

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle, de ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

08.3 Tolérance/Effets indésirables

L'incidence des arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) a été de 26% dans le groupe dabrafenib et trametinib et de 3% dans le groupe placebo.

Les EI graves ont été notés chez 36% des patients du groupe dabrafenib et trametinib versus 10% des patients du groupe placebo. Les seuls EIG jugés liés au traitement rapportés chez ≥1% des patients du groupe dabrafenib + trametinib ont été une fièvre (15%), des frissons (3%) et des réductions de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (3%). Dans le groupe placebo, les réductions de la fraction d'éjection jugées liées au traitement ont été rapportées chez 1% des patients.

Les EI de grades 3-4 ont été observés chez 41% des patients du groupe dabrafenib et trametinib versus 14% des patients du groupe placebo.

8.3.1 Données issues du plan de gestion des risques (PGR)

Les mesures de minimisation du risque mises en place dans le cadre des PGR de dabrafenib et de trametinib sont présentées dans les tableaux ci-après :

Tableau 7 : Mesures de minimisation du risque de dabrafenib [TAFINLAR] (version 8.3)

	Risques	Actions mises en place
Risques importants identifiés pour dabrafenib en monothérapie	Nouveau cancer primaire/secondaire	Information dans le RCP section 4.8
	Insuffisance rénale (pré-rénale et intrinsèque)	Information dans le RCP section 4.8
		Information dans le RCP section 4.2; 4.8
	Photosensibilité sévère	Information dans le RCP section 4.8
	Médicaments qui sont des substrats sensibles du CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UDP glucurosyl transférase (UGT) et transporteurs.	Information dans le RCP section 4.5
Risques potentiels importants pour dabrafenib en monothérapie	Toxicité cardiaque non spécifique	Information dans le RCP section 4.8
	Toxicité sur les testicules	Information dans le RCP section 4.8
	Toxicité sur le développement	Information dans le RCP section 4.8
	Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement	Information dans le RCP section 4.8
Risques potentiels importants pour dabrafenib + trametinib seulement	Embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde	Information dans le RCP section 4.2 ; 4.8
Informations manquantes pour dabrafenib	Sécurité d'emploi chez les patients avec insuffisance rénale sévère	Information dans le RCP section 4.8
	Sécurité d'emploi chez les patients avec insuffisance hépatique modérée à sévère	Information dans le RCP section 4.8

Sections du RCP : 4.1 : Indications ; 4.2 : Posologie et mode d'administration ; 4.3 : Contre-indications ; 4.4 : Mises en garde et précautions d'emploi ; 4.5 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ; 4.6. Fécondité, grossesse et allaitement ; 4.8 : Effets indésirables ; 5.1 : Propriétés pharmacodynamiques ; 5.2 Propriétés pharmacocinétiques ; 5.3 Données de sécurité préclinique.

Les principaux changements du PGR de TAFINLAR survenus après inclusion de la nouvelle indication « traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome cutané de stade III, porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète » sont comme suit :

Les risques suivants ont été retirés du PGR :

- Risque important identifié : neutropénie pour l'association TAFINLAR/MEKINIST (décision du PRAC selon la procédure WS1274) pancréatite ; médicaments qui sont des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et CYP2C8
- Risques importants potentiels :
 - Interactions médicamenteuses (inducteurs puissants du CYP3A4 et du CYP2C8, des agents altérant le pH et des substrats de l'OATP1B1/3)
 - Informations manquantes : 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
 - Utilisations chez les patients non caucasiens
 - 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 risques qui ont fait l'objet d'une requalification sont les suivants :

- Fusion des trois risques importants identifiés Carcinome épidermoïde cutané (CEC) Nouveau mélanome primitif / Récidives de tumeurs non cutanées ou tumeurs non cutanées secondaires en un seul nouveau risque important identifié « Nouveau cancer primaire/secondaire ».
- Risque potentiel important : la photosensibilité est réévaluée en « Photosensibilité sévère » comme risque important identifié
- L'information manquante « Utilisation pendant la grossesse et allaitement » est requalifiée comme risque important potentiel.

Tableau 8 : Mesures de minimisation du risque de trametinib [MEKINIST] (version 14.1)

	<i>Risques</i>	<i>Actions mises en place</i>
Risques identifiés importants pour trametinib	Dysfonction ventriculaire gauche systolique (ex.: dysfonction ventriculaire gauche et diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche)	Information dans le RCP section 4.8
	Événements oculaires (ex.: occlusion de la veine rétinienne, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien)	Information dans le RCP section 4.8
	Pneumopathie / Atteinte pulmonaire interstitielle	Information dans le RCP section 4.8
	Événements hépatiques (ex.: augmentation des ASAT et ALAT et insuffisance hépatique)	Information dans le RCP section 4.8
	Événements hémorragiques	Information dans le RCP section 4.8
	Affections gastro-intestinales (diarrhée, colite et perforation gastro-intestinale)	Information dans le RCP section 4.4 ; 4.8 ; 5.3
Risques potentiels importants pour trametinib	Anomalie de la fertilité féminine	Information dans le RCP section 4.4
	Toxicité sur le développement	Information dans le RCP section 4.4
	Sécurité d'emploi chez les enfants < 18 ans (incluant les effets indésirables potentiels sur la maturation du squelette et sur la maturation sexuelle)	Information dans le RCP section 4.2
	Utilisation pendant la grossesse et risques en cas d'allaitement	Information dans le RCP section 4.6
Risques potentiels importants pour trametinib + dabrafenib seulement	Embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde	Information dans le RCP section 4.4
Informations manquantes pour trametinib	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	Information dans le RCP section 4.4
	Données de tolérance chez les patients avec atteinte rénale sévère	Information dans le RCP section 4.2
	Données de tolérance chez les patients avec insuffisance hépatique modérée à sévère	Information dans le RCP section 4.2
	Sécurité d'emploi chez les patients ayant eu récemment (dans les 6 mois) un syndrome coronarien aigu incluant un angor instable,	Information dans le RCP section 4.2

	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).	
	Interaction médicamenteuse (effet du trametinib sur les contraceptifs oraux)	Information dans le RCP section 4.6

Sections du RCP : 4.1 : Indications ; 4.2 : Posologie et mode d'administration ; 4.3 : Contre-indications ; 4.4 : Mises en garde et précautions d'emploi ; 4.5 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ; 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement ; 4.8 : Effets indésirables ; 5.1 : Propriétés pharmacodynamiques ; 5.2 Propriétés pharmacocinétiques ; 5.3 Données de sécurité préclinique.

Les principaux changements du PGR de MEKINIST survenus après l'inclusion de la nouvelle indication « traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome cutané de stade III, porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète » sont comme suit.

Les risques et informations manquantes suivants ont été retirés du PGR :

- Les risques importants identifiés : la neutropénie (à la demande du PRAC et selon la procédure WS1274), toxicités cutanées, hypertension, hypersensibilité, et rhabdomyolyse ;
- Risque important potentiel : l'utilisation hors indications dans le mélanome résecable/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 (trametinib en monothérapie uniquement), en association avec d'autres agents anticancéreux ou quand des tests non validés sont utilisés, et utilisation chez le patient âgé (≥ 65 ans) ;
- Informations manquantes : l'utilisations chez les patients non caucasiens, sécurité d'emploi chez les patients ayant des antécédents d'occlusion de la veine rétinienne ou de rétinopathie séreuse centrale (reclassifié en tant que décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien) et sécurité d'emploi chez les patients avec des antécédents de pneumonie ou de pathologie pulmonaire interstitielle.

En outre, l'information manquante suivante a été modifiée :

- Utilisation pendant la grossesse et risques en cas d'allaitement : requalifié en risque important potentiel.

▮ Nouveaux signaux, en cours ou terminés sur les périodes de référence

Les nouveaux signaux, en cours ou terminés pendant la période de référence sont résumés ci-dessous :

- Pour TAFINLAR aucun signal n'a été ouvert, clos, ou évalué au cours de la période couverte par le PSUR 6. Le PRAC avait toutefois demandé que les syndromes de Guillain Barré, les polyneuropathies démyélinisantes inflammatoires aiguës/chroniques, les EI cutanés sévères et les cas d'issue fatale fassent l'objet d'un suivi particulier dans le PSUR 6. Aucun nouveau signal n'a été identifié concernant ces éléments et aucune action particulière n'a été entreprise.

Les risques et informations manquantes mentionnés dans le PGR continuent à faire l'objet d'un suivi de pharmacovigilance de routine.

- Pour MEKINIST aucun signal n'a été ouvert, clos, ou évalué au cours de la période couverte par le PSUR 7. Le PRAC avait toutefois demandé que les myocardites, les décès d'origine cardiaque/les morts subites/les chocs cardiogéniques et les cas d'issue fatale fassent l'objet d'un suivi particulier dans le PSUR 7. Aucun nouveau signal n'a été identifié concernant ces éléments et aucune action particulière n'a été entreprise.

Les risques et informations manquantes mentionnés dans le PGR continuent à faire l'objet d'un suivi de pharmacovigilance de routine.

08.4 Résumé & discussion

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

Un total de 870 patients ont été randomisés : 438 dans le groupe dabrafenib + tramétinib et 432 dans le groupe placebo. L'âge médian était de 51 ans (18% avaient plus de 65 ans).

A l'issue d'un suivi médian de 34 mois dans le groupe dabrafenib + tramétinib et de 33 mois dans le groupe placebo, la médiane de survie sans récurrence (RFS, critère de jugement principal) a été de 16,6 mois dans le groupe placebo et n'a pas été atteinte dans le groupe dabrafenib + tramétinib. Un total de 414 événements de survie sans récurrence a été observé, 166 (38%) dans le groupe dabrafenib + tramétinib et 248 (57%) dans le groupe placebo (HR= 0,47 ; IC95% [0,39 ; 0,58] ; $p=1,53 \times 10^{-14}$).

La survie globale était un critère de jugement secondaire hiérarchisé. Lors de l'analyse principale sur le critère de jugement principal (RFS), l'analyse intermédiaire sur la survie globale n'a pas montré de différence entre les deux groupes de traitement : seuls 153 décès ont été rapportés, 60 (14%) dans le groupe dabrafenib + tramétinib et 93 (22%) dans le groupe placebo sur les 597 attendus pour l'analyse finale de la survie globale (la valeur du p était de 0,0006 au-delà du seuil de significativité fixé à 0,000019 pour conclure à une supériorité).

La Commission considère que le choix du comparateur, le placebo, est acceptable dans la mesure où le comparateur actif historique (interféron) dispose d'une faible efficacité et d'un profil de tolérance peu favorable.

L'incidence des arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) a été de 26% dans le groupe dabrafenib et tramétinib et de 3% dans le groupe placebo.

Les EI graves ont été notés chez 36% des patients du groupe dabrafenib et tramétinib versus 10% des patients du groupe placebo. Les seuls EIG jugés liés au traitement rapportés chez $\geq 1\%$ des patients du groupe dabrafenib + tramétinib ont été une fièvre (15%), des frissons (3%) et des réductions de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (3%). Dans le groupe placebo, les réductions de la fraction d'éjection jugées liées au traitement ont été rapportées chez 1% des patients. A noter que le RCP du tramétinib précise que chez tous les patients, la FEVG doit être évaluée avant l'instauration du traitement, un mois après l'instauration du traitement, puis environ tous les 3 mois durant tout le traitement.

Au total, l'association dabrafenib + tramétinib a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes d'amélioration de la survie sans récurrence après résection complète d'un mélanome cutané de stade III, porteur d'une mutation BRAF V600E/K sans toutefois, démontre à l'heure actuelle un gain en survie globale. A ce jour, il n'est pas établi une corrélation positive entre le critère survie sans récurrence et survie globale.

Les principales toxicités notées ont été la survenue d'une fièvre ou des frissons (dont 15% et 3% respectivement classés comme événements graves) ou des réductions de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (graves dans 3% des cas).

En conséquence, TAFINLAR/MEKINIST apporte une réponse au besoin médical mal couvert en termes de réduction du risque de rechute en situation adjuvant en cas de mutation BRAF V600E/K, même si le bénéfice en survie globale, devra être confirmé dès que les résultats seront disponibles sur ce critère de jugement.

08.5 Programme d'études

L'étude CDRB436F2410 (COMBI-A-Plus) de phase IIIb évalue l'impact d'un nouvel algorithme de prise en charge de la pyrexie sur les conséquences de cet effet indésirable a relié au traitement par l'association dabrafenib / tramétinib dans le cadre du traitement adjuvant du mélanome de stade III avec mutation BRAF V600 et après résection complète.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans le cadre du traitement adjuvant du mélanome à haut risque de récurrence, les recommandations françaises de la SFD 2016¹³ et européennes de l'ESMO¹⁴ préconisaient les points suivants :

- évaluer les patients avec un mélanome de stade III réséqué pour administrer l'interféron en traitement adjuvant.
- les patients avec un envahissement ganglionnaire régional microscopique et/ou une lésion primaire ulcérée constituent ceux qui sont le plus susceptibles de bénéficier de ce traitement.
- encourager la participation à des essais cliniques pour les patients avec un mélanome de stade IIIB ou plus.

Selon les recommandations de la société française de dermatologie (SFD), actualisées en novembre 2018¹⁵, les patients atteints de stade III et dont le mélanome exprime une mutation V600 de BRAF sont éligibles à un traitement adjuvant, autant par l'association dabrafenib/tramétinib que par une immunothérapie (Grade A). En l'absence d'étude face à face entre ces deux stratégies, il n'y a pas d'argument permettant de recommander un traitement plutôt que l'autre.

Place dans la stratégie thérapeutique :

L'association TAFINLAR/MEKINIST est un traitement de première intention pour la prise en charge adjuvante des adultes présentant un mélanome de stade III, porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète). En l'absence de donnée de comparaison directe, sa place vis-à-vis de l'immunothérapie par nivolumab en cas de mutation V600 de BRAF n'est pas connue.

Conformément au RCP du tramétinib, chez tous les patients éligibles à cette association, une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) doit être évaluée avant l'instauration du traitement, un mois après l'instauration de celui-ci, puis environ tous les 3 mois durant tout le traitement.

¹³ Guillot B, Dalac S, Denis MG et al. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stades I à III. Sous l'égide de la Société Française de Dermatologie. Ann Dermatol Venerol. 2016 Oct;143(10):629-652.

¹⁴ Dummer R, HAUSHILD A, Lindenblatt N, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol 2015; 26: Suppl 5: iv126-iv132.

¹⁵ Guillot B, Dupuy A, Pracht M, et al. Actualisation des données concernant le mélanome stade III : nouvelles recommandations du groupe de cancérologie cutanée. Sous l'égide de la Société Française de Dermatologie. novembre 2018.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le mélanome est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du mélanome à haut risque de récurrence à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement adjuvant du mélanome à haut risque de récurrence (mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques et ayant subi une résection complète) et dont la tumeur est mutée BRAF V600.

▶ Intérêt de santé publique:

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- son incidence estimée à 15 404 patients en 2017,
- du besoin médical mal couvert par les alternatives disponibles,
- d'un gain en survie sans récurrence démontré par l'association dabrafenib/trametinib par rapport au placebo,
- de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale, à ce stade
- de la réponse apportée par cette association au besoin médical mal couvert en termes de réduction du risque de rechute en situation adjuvante, même si le bénéfice en survie globale devra être confirmé dès que les résultats seront disponibles sur ce critère de jugement,-
- de l'absence de donnée démontrant une amélioration de la qualité de vie et du parcours des patients,

l'association dabrafenib/trametinib n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par l'association TAFINLAR / MEKINIST est important dans l'indication « le dabrafenib en association au trametinib est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète ».

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de l'association TAFINLAR/MEKINIST par rapport à un placebo sur la réduction du risque de récurrence (16,6 mois dans le groupe placebo et non atteinte dans le groupe TAFINLAR/MEKINIST) chez les patients atteints d'un mélanome cutané de stade III, porteur d'une mutation BRAF V600E/K, après résection complète,
- de l'immaturité des données de survie globale pour conclure sur un avantage de TAFINLAR/MEKINIST par rapport au placebo sur ce critère de jugement,
- du profil de toxicité connu de cette association avec notamment l'observation de réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) graves (3%),
- le besoin médical important dans ce contexte compte tenu du risque de récurrence élevé en cas d'atteinte ganglionnaire même après résection complète et de la faible efficacité du comparateur historique (interféron),

comme OPDIVO, l'association TAFINLAR/MEKINIST apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique.

010.3 Population cible

La population cible de l'association dabrafenib/trametinib est constituée de l'ensemble des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.

En l'absence de donnée récente de prévalence et compte tenu de la durée de traitement limitée à un an dans cette indication, cette estimation sera fondée sur des données d'incidence.

Le nombre de nouveau cas de mélanome en France en 2017 est estimé à 15 404¹⁶, et environ 38% des patients seraient porteurs de la mutation BRAF, soit 5 853 patients.¹⁷

Les mutations du codon 600 représentent 90 % des mutations BRAF observées (INCa), soit, 5 267 patients.¹⁸

D'après la base de données RIC-Mel, les patients au stade III représentaient 12,3% des 20 274 patients inclus entre 2012 et 2018. En appliquant cette répartition, correspondant au stade le plus avancé de chaque patient disponible dans la base de données, à l'incidence des mélanomes, il peut être estimé que 650 patients au stade III porteurs de la mutation BRAF V600 seraient pris en charge chaque année en France¹⁹.

Au total, la population cible de l'association TAFINLAR + MEKINIST dans le cadre de cette indication est estimée à un maximum de 650 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « le dabrafenib en association au trametinib est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète. » et à la posologie de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁶ Jéhannin-Ligier K et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 80 p.

Base de données RIC-Mel. <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiologie-france/fiches/reseau-pour-larecherche-et-l-investigation-clinique-sur-le-melanome-cohorte-nationale-de-patients-atteints-de-melanome/fre-fr>

¹⁷ INCa. Les tests ou marqueurs déterminant l'accès à des thérapies ciblées. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-tests-moleculaires/Les-tests-ou-marqueurs-determinant-l-acces-a-des-therapies-ciblees>

¹⁸ HAS. Avis du 20 janvier 2016 concernant l'inscription de Mekinist en association à Tafinlar pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique ayant une mutation BRAF V600.

¹⁹ Base de données RIC-Mel. <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiologie-france/fiches/reseau-pour-larecherche-et-l-investigation-clinique-sur-le-melanome-cohorte-nationale-de-patients-atteints-de-melanome/fre-fr>