

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
12 juin 2019

Date d'examen par la Commission : 20 mars 2019

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 3 avril 2019
a fait l'objet d'une audition le 5 juin 2019
et d'observations écrites examinées le 12 juin 2019.*

encorafenib, binimetinib

BRAFTOVI 50 mg, gélule

B/28 (CIP : 34009 301 568 4 1)

BRAFTOVI 75 mg, gélule

B/42 (CIP : 34009 301 568 5 8)

MEKTOVI 15 mg, comprimé pelliculé

B/84 (CIP : 34009 301 568 7 2)

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

Code ATC	L01XE (inhibiteurs des protéines kinases)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	BRAFTOVI (encorafenib) : « L'encorafenib en association au binimetinib est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. » MEKTOVI (binimetinib): « Le binimetinib en association à l'encorafenib est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. »

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

SMR	Modéré
ASMR	Prenant en compte : - un gain en survie sans progression de 7,6 mois démontrée dans une étude randomisée pour l'association encorafenib (450 mg) - binimetinib (90 mg) versus le vemurafenib en monothérapie, traitement comparateur admis à la date de réalisation de l'étude (HR = 0,54 (IC95%= [0,41-0,71])), - une absence d'amélioration de la survie globale démontré pour l'association encorafenib (450 mg) - binimetinib (90 mg) compte tenu du test hiérarchisé prévoyant cette analyse en 4ème critère de jugement hiérarchisé, alors que le 2ème critère de jugement hiérarchisé était non significatif, - une absence de donnée robuste sur la qualité de vie considérant le schéma d'étude en ouvert, La Commission considère que l'association BRAFTOVI/MEKTOVI n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf chapitre 06).
ISP	L'association BRAFTOVI/MEKTOVI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Avec une démonstration d'un gain sur la PFS par rapport au vemurafenib, comme pour les autres associations anti-BRAF/anti-MEK, et malgré l'absence de démonstration sur la survie globale, contrairement aux autres associations anti-BRAF/anti-MEK par rapport à la monothérapie par vemurafenib ou dabrafenib, la Commission considère que l'association encorafenib-binimetinib est une option thérapeutique en 1ère ligne de traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 20/09/2018 (procédure centralisée) L'AMM est accompagnée d'un PGR (cf. chapitre 8.3.3)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament à prescription hospitalière Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement ATU nominative sans protocole d'utilisation thérapeutique depuis le 26 juin 2018. En décembre 2018, 91 patients ont été inclus.	
Classification ATC	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Antinéoplasiques
	L01X	Autres Antinéoplasiques
	L01XE	Inhibiteurs des protéines kinases
	L01XE41	Binimetinib
	L01XE46	Encorafenib

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib), utilisées en association, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

L'encorafenib est un inhibiteur des protéines kinases RAF. Certaines mutations oncogéniques, dont les mutations BRAF V600, conduisent à une activation constitutive de la voie RAS/RAF/MEK/ERK. La fréquence des mutations BRAF V600 est d'environ 38 % dans les mélanomes¹. La mutation BRAF la plus couramment observée est la mutation V600E².

Le binimetinib est un inhibiteur réversible de l'activation des protéines MEK1 et MEK2. Celles-ci sont capables d'activer les protéines ERK (extracellular signal-related kinases) 1 et 2 impliquées dans l'une des principales voies de prolifération de survie cellulaire. Certains patients atteints d'un mélanome expriment une forme mutée de la protéine BRAF responsable d'une suractivation de MEK1 et MEK2.

L'association BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib) est la 3^{ème} association d'inhibiteurs BRAF/MEK évaluée par la Commission dans cette indication après l'association TAFINLAR (dabrafenib) et MEKINIST (trametinib) le 20/01/2016 puis ZELBORAF (vemurafenib) et COTELLIC (cobimetinib) le 16/03/2016.

L'association BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib) dispose d'une ATU nominative, sans protocole d'utilisation thérapeutique depuis le 26 juin 2018.

¹ INCa. Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2013. Novembre 2014.

² NCCN National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cutaneous Melanoma, Version 1.2019. November, 2018.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

BRAFTOVI (encorafenib) :

« L'encorafenib en association au binimetinib est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. »

MEKTOVI (binimetinib) :

« Le binimetinib en association à l'encorafenib est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. »

04 POSOLOGIE

BRAFTOVI

« La dose recommandée d'encorafenib est de 450 mg (six gélules de 75 mg) une fois par jour, lorsqu'il est associé au binimetinib.

Adaptation posologique

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une réduction de dose, une interruption temporaire ou un arrêt définitif du traitement (voir [Tableaux dans le RCP]).

[...]

L'administration d'encorafenib à une dose de 450 mg une fois par jour en monothérapie n'est pas recommandée. Si le binimetinib est temporairement interrompu, la dose d'encorafenib doit être réduite à 300 mg une fois par jour pendant la durée d'interruption du binimetinib (voir rubrique 4.2 du résumé des caractéristiques du produit du binimetinib) compte tenu de la moins bonne tolérance de l'encorafenib administré seul à la dose de 450 mg. Si le binimetinib est définitivement arrêté, l'encorafenib devrait être arrêté.

Si l'encorafenib est temporairement interrompu, le binimetinib doit être interrompu. Si l'encorafenib est définitivement arrêté, le binimetinib doit également être définitivement arrêté.

Pour plus d'informations sur [...] les adaptations posologiques en cas d'effets indésirables [se référer au RCP du binimetinib et de l'encorafenib]. [...] »

MEKTOVI

« La dose recommandée de binimetinib est de 45 mg (3 comprimés de 15 mg) deux fois par jour, correspondant à une dose quotidienne totale de 90 mg, à environ 12 heures d'intervalle.

Adaptation posologique

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une réduction de dose, une interruption temporaire ou un arrêt définitif du traitement (voir [Tableaux dans le RCP]).

Chez les patients recevant 45 mg de binimetinib deux fois par jour, la dose réduite recommandée de binimetinib est de 30 mg deux fois par jour. Une réduction de dose inférieure à 30 mg deux fois par jour n'est pas recommandée. Le traitement doit être arrêté si le patient n'est pas en mesure de tolérer 30 mg deux fois par jour.

Si l'effet indésirable à l'origine d'une réduction de dose est correctement pris en charge, une réaugmentation de dose à 45 mg deux fois par jour peut être envisagée. Il n'est pas recommandé de revenir à la dose à 45 mg deux fois par jour si la réduction de la dose était due à une dysfonction ventriculaire gauche (DVG) ou à une toxicité de grade 4.

Les recommandations d'adaptation posologique en cas d'effets indésirables sont présentées [dans le RCP].

Si des toxicités liées au traitement se produisent lorsque le binimetinib est utilisé en association à l'encorafenib, les doses des deux traitements doivent simultanément être réduites, interrompues ou arrêtées. Les exceptions nécessitant des réductions de dose uniquement pour l'encorafenib

(effets indésirables principalement liés à l'encorafenib) sont : l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP), l'uvéite y compris l'iritis et l'iridocyclite et l'allongement de l'intervalle QTc.

Si l'une de ces toxicités se produit, veuillez consulter la rubrique 4.2 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'encorafenib pour les instructions de modification de la dose pour l'encorafenib.

Si le traitement par le binimetinib est temporairement interrompu, la dose d'encorafenib doit être réduite à 300 mg une fois par jour pendant l'interruption du traitement par le binimetinib (voir Tableaux 1 et 2) compte-tenu de la moins bonne tolérance du traitement par encorafenib pris seul à la dose de 450 mg. Si le binimetinib est définitivement arrêté, l'encorafenib doit être interrompu.

Si l'encorafenib est temporairement interrompu (voir la rubrique 4.2 du RCP de l'encorafenib), le binimetinib doit être interrompu. Si l'encorafenib est définitivement arrêté, le binimetinib doit également être définitivement arrêté. [...] »

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 résécables, et à moins de 5% pour les mélanomes de stade IV (stade métastatique)³.

La prise en charge actuelle en première ligne de traitement, du mélanome avancé (non résécable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas d'une mutation BRAF V600 de la tumeur (retrouvée dans 38% des cas¹).

Selon les recommandations de la SFD⁴ de l'ESMO⁵ et du NCCN², en cas de mutation BRAF, le traitement de première intention est une bithérapie ciblée associant un inhibiteur de BRAF (vemurafenib, ZELBORAF ou dabrafenib, TAFINLAR) et un inhibiteur de MEK (trametinib, MEKINIST ou cobimetinib COTELLIC). La place du pembrolizumab et du nivolumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue et notamment le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en première ligne⁵.

En deuxième ligne de traitement, une immunothérapie par anti-PDL1 avec le nivolumab ou le pembrolizumab, sont recommandés^{4,5}. En troisième ligne, l'ipilimumab peut être proposé. Une chimiothérapie, dont la dacarbazine, se discute en quatrième ligne de traitement. Selon les caractéristiques du patient et les toxicités apparues sous immunothérapie, l'utilisation de la dacarbazine peut également se discuter en troisième ligne en alternative à l'ipilimumab et la chimiothérapie par dacarbazine se discute en 4^{ème} ligne de traitement⁶.

Les thérapies indiquées dans le mélanome au stade avancé ont évolué ces dernières années et tendent à couvrir le besoin médical, néanmoins il persiste un besoin médical pour de nouveaux médicaments devant répondre à divers objectifs : augmentation de la survie globale, amélioration de la tolérance et de la qualité de vie des patients. De ce fait, le besoin médical est considéré comme partiellement couvert.

³ Survie des patients atteints de cancer en France : état des lieux. Santé Publique Soins et vie, soins et vie des malades. INCa.

⁴ Thésaurus Recommandations et référentiels. Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV. Société Française de Dermatologie. Septembre 2017

⁵ Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N et al. ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26:126-32.

⁶ Avis CT de YERVOY du 7 juin 2017

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les bithérapies anti BRAF/ anti MEK uniquement indiqués en première ligne dans le traitement de patients adultes ayant un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
TAFINLAR (dabrafenib) associé à MEKINIST (trametinib) Novartis Pharma	Oui	Le trametinib est indiqué en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.	20/01/2016 (Avis CT MEKINIST)	Important	MEKINIST (trametinib) en association au dabrafenib apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique du mélanome non résecable ou métastatique ayant une mutation B-RAF V600.	Oui
ZELBORAF (vemurafenib) associé à COTELLIC (cobimetinib) Roche	Oui	Le cobimetinib est indiqué en association au vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.	16/03/2016 (Avis CT COTELLIC)	Important	Au même titre que MEKINIST, COTELLIC (cobimetinib) en association au vemurafenib apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique du mélanome non résecable ou métastatique ayant une mutation BRAF V600.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A titre d'information, les spécialités DETICENE, (dacarbazine), MUPHORAN (fotémustine), BICNU (carmustine), BELUSTINE (iomustine), ont une AMM dans le mélanome mais ne sont pas recommandés^{1,4,5,7} en 1^{ère} ligne chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600. Ils ont obtenus un SMR insuffisant en première ligne, et ne font donc pas partie des comparateurs cliniquement pertinents.

Les monothérapies anti-BRAF : ZELBORAF (vemurafenib) et TAFINLAR (dabrafenib), étaient des comparateurs pertinents au moment de la réalisation de l'étude pour l'association BRAFTOVI/MEKTOVI. Toutefois, leur place dans la stratégie thérapeutique a changé, étant donné la démonstration de la supériorité des bithérapies par rapport aux monothérapies, et elles ne peuvent être retenues que lorsque l'utilisation de la bithérapie anti BRAF/ Anti MEK est contre-indiquée.

La place des anticorps monoclonaux anti-PD1, KEYTRUDA (pembrolizumab) et OPDIVO (nivolumab), en alternative aux thérapies ciblées est actuellement débattue et notamment concernant le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en première ligne. En l'état des connaissances actuelles, ces 2 spécialités ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Chez les patients avec mélanome de stade IV métastatique limité, la résection chirurgicale des métastases lorsqu'elle est possible est recommandée en première intention (recommandations INCa 2013).

► Conclusion

Les deux associations d'anti BRAF et anti MEK citées dans le tableau sont cliniquement pertinentes.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

BRAFTOVI et MEKTOVI ont l'AMM aux Etats-Unis.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Celle de l'AMM
Ecosse	En cours d'évaluation	—
Irlande	En cours d'évaluation	—
Suède	Oui	Celle de l'AMM
Danemark	Oui	Celle de l'AMM
Norvège	Oui	Celle de l'AMM
Finlande	En cours d'évaluation	—
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Celle de l'AMM
Belgique	En cours d'évaluation	—
Espagne	En cours d'évaluation	—
Italie	En cours d'évaluation	—
Autriche	Oui	Celle de l'AMM
Suisse	En cours d'évaluation	—
Pologne	En cours d'évaluation	—
République Tchèque	En cours d'évaluation	—
République Slovaque	En cours d'évaluation	—
Portugal	En cours d'évaluation	—
Australie	Oui	Celle de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de BRAFTOVI/MEKTOVI repose sur :

- une étude de phase III, multicentrique, internationale, en ouvert, randomisée, (étude COLUMBUS) ayant évalué la supériorité sur la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) de l'association encorafenib (300 ou 450 mg) et binimetinib par rapport au vemurafenib ou à l'encorafenib en monothérapie, chez des patients ayant un mélanome non résecable ou métastatique et porteurs d'une mutation BRAF V600.

- une méta-analyse en réseau comparant de manière indirecte l'association encorafenib et binimetinib aux autres traitements en monothérapie ou associant un inhibiteur de BRAF et un inhibiteur de MEK, concernant notamment l'OS, la PFS et la tolérance.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude COLUMBUS

Etude de phase III, COLOMBUS	
Objectif principal de l'étude	Evaluer la supériorité de l'association encorafenib (450 mg dans la Partie 1 et 300 mg dans la Partie 2) et binimetinib (90 mg) par rapport au vemurafenib (1920 mg) ou à l'encorafenib (300 mg) en monothérapie sur la PFS et l'OS.
Méthode	Etude de supériorité de phase III, randomisée, multicentrique, internationale, en ouvert, comparative versus vemurafenib ou encorafenib en monothérapie.
Population étudiée	Patients ayant un mélanome non résecable ou métastatique et porteurs d'une mutation BRAF V600, naïfs de traitement puis dans le cadre du 2 ^{ème} amendement il était également possible d'inclure les patients en progression durant ou après un traitement de 1 ^{ère} ligne par immunothérapie.
Amendement et modification majeure du protocole	Initialement dans cette étude, il y avait des patients recevant le dosage d'encorafenib à 450 mg + binimetinib 90 mg versus 2 groupes de patients traités en monothérapie (cf. rubrique groupe de traitement) constituant ce qui est appelé la « Partie 1 ». <u>Ajout de groupes de traitements :</u> Au cours de cette étude, le 4 novembre 2014, un amendement majeur au protocole a été apporté à la demande de la FDA. Cet amendement a entraîné l'ajout de la « Partie 2 » comprenant un nouveau groupe de traitement (encorafenib 300 mg + binimetinib 90 mg) et d'un autre groupe recevant encorafenib 300 mg en monothérapie, avec randomisation de ces nouveaux patients. Les parties 1 et 2 ont fait l'objet de 2 randomisations distinctes (cf. rubrique groupe de traitement). Les patients inclus dans ces 2 parties ont été suivis en parallèle au cours de cette étude. <u>Modification des critères de jugement :</u> Lors de l'amendement, les critères de jugements secondaires ont été réorganisés, modifiant l'analyse hiérarchisée pré-existante dans laquelle un critère de jugement analysé à partir de données de la « Partie 2 » a été intercalé entre des critères de jugements établis pour les patients de la « Partie 1 ».
Principaux critères d'inclusion (identiques pour la partie 1 et la partie 2)	• Patients âgés de 18 ans ou plus • Diagnostic histologiquement confirmé de mélanome cutané, localement avancé, non résecable ou métastatique ou avec un mélanome primitif inconnu (stade IIIB, IIIC, ou IV du AJCC (American Joint Committee on Cancer)) • Identification de la mutation BRAF V600E et/ou V600K, • Patients naïfs de traitement puis dans le cadre du 2^{ème} amendement il était également possible d'inclure les patients en progression durant ou après un traitement de 1^{ère} ligne par immunothérapie pour un mélanome localement avancé ou métastatique, • Au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST version 1.1, par des méthodes photographiques ou radiologiques • Avec un statut de performance ECOG de 0-1 • Fonction adéquate des organes, de la fonction cardiaque et de la moelle osseuse respectant les valeurs seuils établies (disponible dans le rapport d'étude, mais non rappelé dans cet avis)
Critères de non inclusion, notamment (identiques pour la partie 1 et la partie 2)	• Maladie du système nerveux central (SNC) non traitée. Cependant les patients pouvaient être éligibles si : toutes les lésions identifiées avaient été traitées par radiothérapie ou par chirurgie et une absence de progression de la maladie du SNC était constaté durant ≥ 4 semaines et que les patients ne recevaient pas de corticostéroïdes ≥ 3 semaines

	• Mélanome uvéal ou muqueux • Antécédent de métastases leptoméningées • Occlusion veineuse rétinienne (antécédent, preuve ou risque) • Antécédent de transplantation allogénique ou de transplantation d'organe • Antécédent de maladie de Gilbert • Antécédent ou autre cancer malin, à l'exception de : – Carcinome épidermoïde ou basocellulaire traité – Carcinome in situ du col de l'utérus, sans signe de récurrence durant les 3 ans précédant l'inclusion dans l'étude après un traitement curatif – Toute autre tumeur, sans signe de récurrence durant les 3 ans précédant l'inclusion dans l'étude après un traitement curatif • Hypertension artérielle non contrôlée • Sérologie positive au VIH, hépatite B active ou hépatite C active • Troubles neuromusculaires avec élévation des créatines kinases • Troubles de la fonction gastro-intestinale • Chirurgie majeure ou radiothérapie ≤ 3 semaines avant le début de l'étude, ou ayant présenté des effets indésirables non résolus suite à ces procédures • Traitement systémique en cours entraînant une inhibition forte du CYP450.
Groupes de traitement	<u>Partie 1</u> Randomisation 1 : 1 : 1 • 1 groupe recevant l'association encorafenib 450 mg (1 x par jour) et binimetinib 90 mg (2 x 45 mg par jour) (Combo 450⁸) ; • 1 groupe recevant encorafenib 300 mg (1 x par jour) en monothérapie ; • 1 groupe recevant vemurafenib 960 mg (2 x 480 mg par jour). <u>Partie 2</u> Randomisation 3 : 1 • 1 groupe recevant l'association encorafenib 300 mg (1 x par jour) et binimetinib 90 mg (2 x 45 mg par jour) (Combo 300⁹) ; • 1 groupe recevant encorafenib 300 mg (1 x par jour) en monothérapie.
Déroulement de l'étude	L'étude comprend 2 « Parties ». D'un point de vue chronologique, la partie 1 a débuté avant la partie 2. Toutes les analyses de la partie 1 ne concernaient que des patients de la partie 1. La partie 2 a débuté après l'amendement demandé par la FDA. Pour les analyses de la partie 2, il est à noter que la comparaison sur la PFS a inclus dans le groupe encorafenib en monothérapie à la fois les patients issus des groupes de la partie 1 et de la partie 2. <u>Partie 1</u> Les patients étaient répartis en 3 groupes (cf. groupes de traitement) et recevaient quotidiennement leurs traitements. Les patients restaient dans l'étude jusqu'à : • progression de la maladie, • toxicité intolérable, • décès, • décision du médecin, • fin de l'étude, • arrêt de l'étude pour tout autre raison (ex : retrait de consentement, perdu de vue). Une évaluation de la progression tumorale était effectuée toutes les 8 semaines pendant les 24 premiers mois (jusqu'à la semaine 105) puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression de la maladie pour l'évaluation de la PFS. Tous les patients dont la maladie avait progressé ou qui avaient retiré leur consentement pour l'évaluation de leur tumeur étaient évalués pour la survie (OS) toutes les 12 semaines jusqu'au décès, retrait du consentement pour le suivi de la

⁸ D'après l'AMM, la dose recommandée d'encorafenib est de 450 mg (six gélules de 75 mg) une fois par jour, lorsqu'il est associé au binimetinib.

⁹ Ce dosage d'encorafenib à 300 mg correspond à une dose inférieure à celle définie par l'AMM. D'après l'AMM, la dose d'encorafenib doit être réduite à 300 mg uniquement lorsque le binimetinib est temporairement interrompu.

	survie ou en cas de perdu de vue. L'analyse principale de la PFS pour la comparaison comprenant le groupe Combo 450 était prévue lorsque le nombre d'événements était de 145 (soit au bout d'environ 22 mois). Pour l'évaluation intermédiaire de la survie globale pour la partie 1, le nombre d'événements à atteindre était de 232. <u>Partie 2</u> (suite à l'amendement du 4 novembre 2014 à la demande de la FDA) Les patients étaient répartis en 2 groupes (cf. groupes de traitement) et recevaient quotidiennement leurs traitements. L'évaluation de la progression tumorale était faite de la même manière que pour la partie 1. L'analyse principale de la PFS du groupe Combo 300 était prévue lorsque le nombre d'événements était de 340 et été réalisée versus tous les patients ayant reçu de l'encorafenib 300 mg en monothérapie (ceux de la partie 1 et ceux de la partie 2). L'analyse de la survie globale finale était prévue lorsque 309 décès étaient survenus pour la comparaison du Combo 450 au vemurafenib.
Critère de jugement principal	Evaluation de la PFS de l'association encorafenib 450 mg et binimetinib 90 mg (Combo 450) par rapport à vemurafenib 1920 mg. Le critère de jugement principal n'a pas été modifié dans la version amendée du 4 novembre 2014.
Critères de jugements secondaires séquentiels hiérarchisés	1. Evaluation de la PFS d'encorafenib 450 mg et binimetinib 90 mg (Combo 450) par rapport à encorafenib 300 mg en monothérapie. Ce critère était déjà inclus dans la version initiale du protocole, correspondant à la partie 1. 2. Evaluation de la PFS d'encorafenib 300 mg et binimetinib 90 mg (Combo 300) par rapport à encorafenib 300 mg en monothérapie. Ce critère a été ajouté suite à l'amendement du 4 novembre 2014 à la demande de la FDA, correspondant à la partie 2. 3. Evaluation de l'OS à 37 mois dans le groupe encorafenib 450 mg et binimetinib 90 mg (Combo 450) par rapport à vemurafenib 1920 mg. Ce critère était déjà inclus dans la version initiale du protocole, correspondant à la partie 1. 4. Evaluation de l'OS à 62 mois dans le groupe encorafenib 450 mg et binimetinib 90 mg (Combo 450) par rapport à vemurafenib 1920 mg. Ce critère était déjà inclus dans la version initiale du protocole, correspondant à la partie 1.
Autres critères de jugement secondaires (non hiérarchisés)	• Tolérance • Comparaison de l'OS du Combo 300 par rapport à : - o vemurafenib en monothérapie - o encorafenib en monothérapie - o Combo 450 • Taux de réponse objective (ORR) • Délai jusqu'à réponse (TTR) • Taux de contrôle de la maladie (DCR) • Durée de réponse (DOR) • Qualité de vie avec les échelles FACT-M, EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Dans le groupe vemurafenib, une PFS médiane de 7 mois étaient attendue, basée sur les résultats d'une étude de phase II¹⁰ et une étude de phase III¹¹ et corrélée avec le résultat de 3 autres études de phase 2, 3 et 4^{12,13,14}.

¹⁰ Sosman JA, Kim KB et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med 2012; 366:707–14.

¹¹ McArthur GA, Chapman PB et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF (V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol 2014; 15:323-32.

¹² Larkin J, Ascierto PA et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2014; 371:1867-76.

¹³ Larkin J, Del Vecchio M et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. Lancet Oncol 2014; 15:436-44.

	Pour le groupe encorafenib, la PFS médiane attendue était de 8 mois. Pour le Combo 450 (partie 1), basé sur les résultats de l'étude de phase I, une réduction de 42 % du hazard ratio était attendue par rapport au vemurafenib, soit une augmentation de PFS de 7 à 12 mois avec une puissance de 80 % et un risque $\alpha = 2,5$ % en unilatéral. Le nombre de perdu de vue était estimé à 15 %. Au total, environ 576 patients étaient à inclure dans la partie 1, avec une randomisation 1 :1 :1 pour les 3 groupes : Combo 450, le groupe encorafenib en monothérapie et le groupe vemurafenib. Pour le Combo 300 (partie 2), la PFS médiane attendue était de 11 mois, avec une puissance de 80 % et un risque $\alpha = 2,5$ % en unilatéral. Le nombre de perdu de vue n'était pas précisé. Environ 320 patients étaient à inclure pour la partie 2, 240 dans le groupe Combo 300 et 80 dans le groupe encorafenib en monothérapie.
Analyse statistique	A noter que l'étude a été réalisée en ouvert, mais que la PFS a été évaluée par un comité de revu indépendant (BIRC). Le critère de jugement principal, était l'évaluation de la supériorité du combo 450 par rapport au vemurafenib en termes de PFS. Suite à l'amendement du 4 novembre 2014 à la demande de la FDA, le protocole a été modifié, en modifiant l'analyse séquentielle hiérarchisée pré-existante, dans l'ordre présenté dans le schéma ci-dessous : C450 = Combo 450; C300 = Combo 300; E = encorafenib; V = vemurafenib ⇒ Séquence de test hiérarchique Les tests 1, 2, 4a et 4b (cf. schéma) étaient prévus uniquement avec les patients inclus dans la partie 1. Le test 3 (cf. schéma) était prévu en comparant le groupe Combo 300 de la partie 2 versus l'ensemble des patients ayant reçu de l'encorafenib en monothérapie (partie 1 et partie 2). La randomisation avait été effectuée en 3 :1 uniquement pour les patients de la partie 2 assurant l'homogénéité à l'inclusion entre les groupes. L'ajout des patients de la partie 1 au groupe encorafenib en monothérapie de la partie 2, ne permet pas d'assurer l'homogénéité des groupes à l'inclusion car il n'y a pas eu de nouvelle randomisation pour l'ensemble des patients. L'analyse a été faite dans la population FAS à l'aide d'un test du log-rank, avec un risque $\alpha = 2,5$ % en unilatéral. Un modèle de régression de Cox respectant les modèles de stratification au moment de la randomisation a été utilisé pour estimer l'hazard ratio (HR) de la PFS. La même méthode était utilisée pour les 5 critères de jugement hiérarchisés. Tant que les résultats étaient significatifs, l'analyse suivante pouvait être effectuée. Lorsqu'à une étape de cette analyse hiérarchisée, le niveau de significativité n'était pas atteint, les résultats suivants étaient uniquement descriptifs. Une analyse exploratoire en sous-groupe était prévue au protocole en fonction : - du stade AJCC : stade IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b versus IVM1c (American Joint Committee on Cancer) - du score de performance ECOG (0 versus 1) - de l'existence ou non d'un traitement de 1ère ligne par immunothérapie Le traitement préalable par immunothérapie ayant concerné un faible nombre de patients, ce critère n'a finalement pas été utilisé dans la stratification.

¹⁴ Robert C, Karaszewska B et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med. 2015; 372:30-9.

Plusieurs analyses de sensibilité étaient prévues au protocole pour l'analyse de la PFS pour le Combo 450, l'analyse des autres critères de jugement hiérarchisés et des critères de jugement secondaires, en modifiant les règles de censure et/ou de progression des patients.

Plusieurs facteurs ont été inclus comme covariables dans un modèle de régression de Cox : mutation V600E ou V600K, sexe, âge, métastase dans le cerveau à l'inclusion, taux de LDH à l'inclusion, région géographique d'origine.

Résultats :

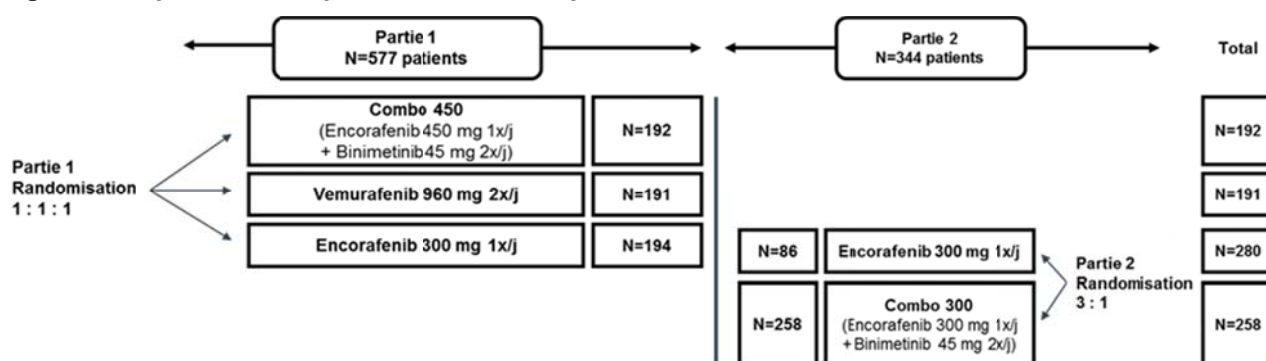
Pour la partie 1 de l'étude, 577 patients ont été inclus depuis le 20 novembre 2013 (cf. Figure 1 pour la répartition des patients dans les 3 groupes de traitement) dans 28 pays et 162 centres, dont 124 centres en Europe.

Le 19 mai 2016 a eu lieu l'analyse principale de la partie 1 portant sur le critère de jugement principal, la PFS du Combo 450 versus vemurafenib, étant donné que les 145 événements attendus, ont été atteints, après un suivi médian de 16,7 mois dans le groupe Combo 450 et 14,4 mois dans le groupe vemurafenib. A cette date 141 patients (24,4 %) recevaient toujours leur traitement : 35,4 % (68/192) dans le groupe Combo 450, 23,7 % (46/194) dans le groupe encorafenib en monothérapie et 14,1 % (27/191) dans le groupe vemurafenib. Le principal motif d'arrêt du traitement était la progression de la maladie, concernant de 43 à 53 % des patients selon les groupes.

Le 4 novembre 2014, après le début de l'étude, un amendement au protocole a été réalisé à la demande de la FDA pour ajouter un nouveau groupe de traitement encorafenib 300 mg + binimetinib 90 mg (Combo 300, hors AMM) et un groupe additionnel de patients recevant encorafenib 300 mg en monothérapie. Il s'agit de la partie 2 de l'étude dans laquelle 344 patients ont été inclus (cf. Figure 1 pour la répartition des patients dans les 2 groupes de traitement). Les inclusions ont été réalisées au total dans 29 pays, dans 196 centres. L'analyse principale de la partie 2 a été réalisée le 9 novembre 2016 lorsque 340 événements attendus pour l'analyse de la PFS, ont été atteints. Les suivis médians dans le groupe Combo 300 et le groupe encorafenib en monothérapie n'étaient pas disponible, mais le suivi médian pour les 2 groupes de traitement dans la partie 2 était de 15,6 mois.

Il était donc prévu d'étudier 2 posologies d'encorafenib, soit 300 mg, soit 450 mg en association au binimetinib. A noter que la posologie d'encorafenib 300 mg en association, ajouté dans la partie 2, n'a pas été retenue comme posologie pour l'AMM.

Figure 1: Répartition des patients dans les 2 parties de l'étude



Démographie

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion dans les parties 1 et 2 sont décrites dans le Tableau 1. Les données cumulées pour l'ensemble des patients n'étaient pas présentées dans le rapport d'étude.

Les patients étaient âgés en médiane de 54 à 58 ans selon les groupes de traitement. La proportion d'homme était comprise entre 51,2 et 58,5 %. Selon les groupes entre 23,3 et 29,9 % des patients avaient reçus un traitement préalable par immunothérapie, il s'agissait essentiellement de traitement par interférons ou interleukines.

Tableau 1: Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude COLOMBUS, parties 1 et 2

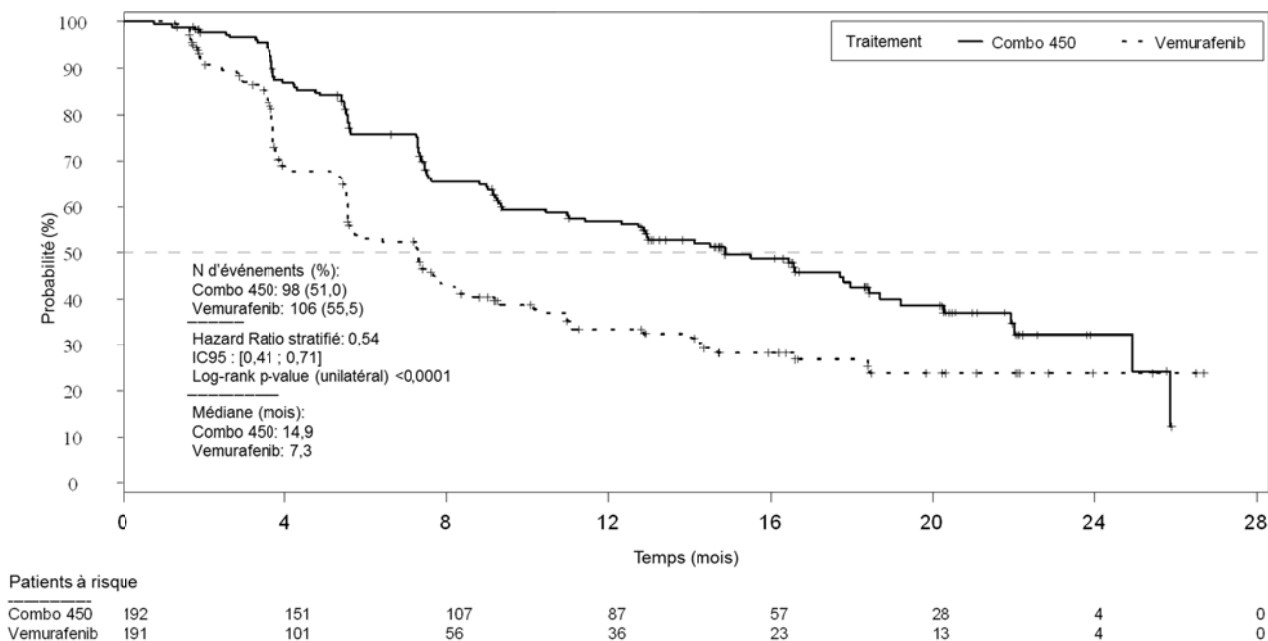
	Partie 1 (n = 577)			Partie 2 (n = 344)		Groupe encorafenib (partie 1 et 2) (N = 280)
	Groupe Combo 450 (N = 192)	Groupe encorafenib (N = 194)	Groupe vemurafenib (N = 191)	Groupe Combo 300 (N = 258)	Groupe encorafenib (N = 86)	
Age, ans						
Moyenne	56,2	54,6	55,2	57,4	55,8	55,0
Médian	57,0	54,0	56,0	58,0	57,0	55,0
Sexe, (%)						
Femme	77 (40,1)	86 (44,3)	80 (41,9)	107 (41,5)	42 (48,8)	128 (45,7)
Homme	115 (59,9)	108 (55,7)	111 (58,1)	151 (58,5)	44 (51,2)	152 (54,3)
Statut ECOG (%)						
Score de 0	136 (70,8)	140 (72,2)	140 (73,3)	189 (73,3)	62 (72,1)	202 (72,1)
Score de 1	56 (29,2)	54 (27,8)	51 (26,7)	68 (26,4)	24 (27,9)	78 (27,9)
Score de 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)
Stade de la maladie au début de l'étude (%)						
Stade IIIB	0	2 (1,0)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	2 (0,7)
Stade IIIC	9 (4,7)	4 (2,1)	10 (5,2)	8 (3,1)	5 (5,8)	9 (3,2)
Stade IV M1A	26 (13,5)	29 (14,9)	24 (12,6)	31 (12,0)	13 (15,1)	42 (15,0)
Stade IV M1B	34 (17,7)	39 (20,1)	31 (16,2)	47 (18,2)	10 (11,6)	49 (17,5)
Stade IV M1C + taux élevé de LDH	50 (26,0)	50 (25,8)	36 (18,8)	73 (28,3)	32 (37,2)	82 (29,3)
Stade IV M1C + taux normal de LDH	73 (38,0)	70 (36,1)	89 (46,6)	99 (38,4)	26 (30,2)	96 (34,3)
Traitement antinéoplasique préalable (%)						
Tout type d'immunothérapie dont :	57 (29,7)	58 (29,9)	57 (29,8)	71 (27,5)	20 (23,3)	78 (27,9)
Ipilimumab	7 (3,6)	10 (5,2)	7 (3,7)	17 (6,6)	4 (4,7)	14 (5,0)
Anti-PD1/PDL1	1 (0,5)	2 (1,0)	0	2 (0,8)	2 (2,3)	4 (1,4)
Interferons/ Interleukines	51 (26,6)	51 (26,3)	52 (27,2)	55 (21,3)	16 (18,6)	67 (23,9)

► Critère de jugement principal : Survie sans progression (PFS) du groupe Combo 450 versus vemurafenib

L'analyse du critère de jugement principal, dans la partie 1 de l'étude, a eu lieu le 19 mai 2016 lorsque les 145 événements attendus ont été atteints, après un suivi médian de 16,7 mois dans le groupe Combo 450 et 14,4 mois dans le groupe vemurafenib.

La supériorité du Combo 450 (encorafenib 450 mg et binimetinib 90 mg) a été démontrée par rapport à la monothérapie avec vemurafenib sur la PFS : 14,9 mois (IC95% = [11,0-18,5]) versus 7,3 mois (IC95% = [5,6-8,2]) avec un HR = 0,54 (IC95% = [0,41-0,71]), $p < 0,001$ correspondant à un gain en valeur absolu de 7,6 mois (cf Figure 2).

Figure 2 : Estimation (Kaplan-Meier) de la PFS (BIRC) - Combo 450 vs. vemurafenib - Etude COLUMBUS - Partie 1 - 19 mai 2016 (Population totale d'analyse) (analyse principale)



► Analyse hiérarchisé des critères de jugements secondaires

1. Survie sans progression du groupe Combo 450 versus encorafenib

Cette analyse correspond au 1er critère de jugement secondaire de la partie 1 de l'étude, et également au 2nd critère hiérarchisé pour la totalité de l'étude. L'analyse de ce critère a eu lieu également le 19 mai 2016 après un suivi médian de 16,7 mois dans le groupe Combo 450 et 14,4 mois dans le groupe vemurafenib.

Il n'a pas été démontré de différence entre le groupe Combo 450 et le groupe encorafenib sur la PFS : 14,9 mois (IC95% = [11,0-18,5]) versus 9,6 mois (IC95% = [7,5-14,8]) ; HR = 0,75 (IC95% = [0,56-1,00], NS car $p >$ au seuil de significativité prédéfini en unilatéral.).

Les analyses étant hiérarchisées, dès lors que ce second test n'était pas significatif, les autres tests prévus au protocole apportent uniquement des informations descriptives.

► Autres résultats descriptifs

Etant donné l'analyse séquentielle hiérarchisée qui n'a pas permis d'obtenir des résultats significatifs pour le 2^{ème} critère de jugement hiérarchisé évalué, les données sur les autres critères de jugement sont descriptives et sont présentées uniquement à titre d'information.

2. Survie sans progression du groupe Combo 300 (hors AMM) versus encorafenib

En date du 9 novembre 2016, les données de l'étude suggéraient une survie sans progression de 12,9 mois dans le groupe Combo 300 et de 9,2 mois dans le groupe encorafenib sans signification statistique. A noter que la comparaison sur la PFS a inclus dans le groupe encorafenib en monothérapie à la fois des patients issus des groupes de la partie 1 et de la partie 2, alors que la randomisation ne portait que sur les patients de la partie 2.

3. Survie globale intermédiaire pour le groupe Combo 450 versus vemurafenib

L'analyse intermédiaire sur la survie globale, a été réalisée le 7 novembre 2017, lorsque 232 décès étaient enregistrés et 80 patients étaient toujours en cours de suivi dans l'étude, 43/192 (22,4 %) dans le groupe Combo 450, 24/194 (12,4 %) dans le groupe encorafenib et 13/191 (6,8 %) dans le groupe vemurafenib. Le suivi médian était de 30,0 mois dans le groupe Combo 450, 20,3 mois dans le groupe encorafenib et 15,8 mois dans le groupe vemurafenib. La survie globale médiane dans le groupe Combo 450 était de 33,6 mois, dans le groupe vemurafenib, elle était de 16,9 mois et dans le groupe encorafenib en monothérapie, elle était de 23,5 mois.

Les données de survie globale finale seront disponibles dès lors que 309 décès seront comptabilisés. La date de fin d'étude est estimée pour mars 2023.

8.1.2 Méta-analyse en réseau

Une comparaison indirecte a été réalisée, pour comparer l'efficacité et la tolérance du Combo 450 (association encorafenib + binimetinib) par rapport aux inhibiteurs de BRAF en monothérapie (vemurafenib ou dabrafenib) ou associés à des inhibiteurs de MEK (dabrafenib + tramétinib ou vemurafenib + cobimétinib).

Les études incluses dans cette méta-analyse devaient être des essais randomisés ou des études observationnelles ayant évalué 3 critères sur le plan de l'efficacité : la survie globale (OS), la survie sans progression (PFS) et la réponse au traitement (CR réponse complète et PR réponse partielle). Concernant la tolérance, les résultats suivants devaient être disponibles : arrêt du traitement suite à un événement indésirable, événement indésirable grave, tout effet de grades ≥ 3 .

Au total, 7 études randomisées ont été retenues.

Etant donné que :

- il n'y a pas eu de démonstration sur l'OS dans l'étude de phase III COLUMBUS, la méta-analyse ne permettra pas de renforcer une démonstration, et n'aura donc pas de rôle confirmatoire, mais seulement exploratoire,
- les hypothèses testées dans cette méta-analyse sont différentes de celles pour lesquelles la puissance des 7 études a été calculée, et que par conséquent cette méta-analyse ne peut être interprétée dans une démarche hypothético-déductive,

Cette méta-analyse n'est pas susceptible d'apporter des éléments complémentaires pertinents à cette évaluation, et les résultats ne seront donc pas présentés.

08.2 Données de qualité de vie

La qualité de vie a été analysée en date du 19 mai 2016, lors de l'analyse principale de la partie 1 sur la PFS. Les échelles suivantes ont été utilisées FACT-M, EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L.

Compte-tenu du caractère ouvert de l'étude COLUMBUS, les données disponibles ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur l'évaluation de la qualité de vie.

08.3 Tolérance

Les données de tolérance dans l'étude COLUMBUS sont disponibles pour le groupe Combo 450 en date du 19 mai 2016 et pour le groupe Combo 300 (hors AMM) en date du 9 novembre 2016.

Partie 1

Pour la partie 1 de l'étude, en date du 19 mai 2016, la durée médiane d'exposition des patients a été de 51,2 semaines pour le Combo 450, 31,4 semaines pour encorafenib et 27,1 semaines pour vemurafenib.

Le nombre d'événements indésirables dans le groupe Combo 450 a été de 189/192 (98,4 %) dont 111/192 (57,8 %) de grades 3 ou 4. Dans le groupe encorafenib, le nombre d'événements indésirables a été de 191/192 (99,5 %) dont 127/192 (66,1) de grade 3 ou 4 et dans le groupe

vemurafenib, 185/186 (99,5 %) événements indésirables sont survenus dont 118/186 (63,4 %) de grade 3 ou 4.

Les événements indésirables survenus chez plus de 10 % des patients à la fois du groupe Combo 450 et du groupe encorafenib ont été : nausées, diarrhées, vomissements, fatigue, arthralgie, constipation, maux de tête, asthénie, pyrexie, augmentation des gamma-GT, peau sèche, hyperkératose, rash, alopecie, myalgie, douleurs aux extrémités, prurit.

Les événements indésirables survenus chez plus de 10 % des patients dans le groupe Combo 450 mais chez moins de 10 % des patients du groupe encorafenib en monothérapie ont été : augmentation des CPK plasmatiques, douleur abdominale, vision trouble, anémie, vertiges, augmentation des ALT, hypertension, rhinopharyngite et œdème périphérique.

Les événements indésirables survenus chez plus de 10 % des patients dans le groupe encorafenib en monothérapie mais moins de 10 % des patients du groupe Combo 450 ont été les suivants : syndrome palmo-plantaire (51 % des patients dans le groupe encorafenib versus 6,8 % dans le groupe Combo 450), kératodermie palmo-plantaire, perte d'appétit, insomnie, kératose pileaire, douleur musculo-squelettique, douleurs dorsales, perte de poids, érythème, dysgueusie.

Dans le groupe vemurafenib, les effets indésirables concernant plus de 10 % des patients, étaient similaires à ceux du groupe encorafenib avec en plus l'hypertension, les œdèmes périphériques, des papillomes cutanés, les réactions de photosensibilité, des kératoacanthomes, un prurit généralisé, un rash maculo-papulaire et coup de soleil. En revanche les effets suivants retrouvés chez plus de 10 % avec encorafenib, concernaient moins de 10 % des patients dans le groupe vemurafenib : constipation, douleur dorsale, insomnie, douleur musculo- squelettique, dysgueusie.

Au total, dans le groupe Combo 450, pour 21/192 (10,9 %) patients, les effets indésirables ont été considérés graves et dans le groupe encorafenib, le nombre de patients présentant des effets indésirables grave a été de 33/192 (17,2 %) et 25/186 (13,4 %) dans le groupe vemurafenib.

Le nombre de décès a été de 17/192 (8,9 %) dans le groupe Combo 450 avec comme cause: mélanome malin (n = 10), métastase du SNC (n = 1), hémorragie cérébrale (n = 1), suicide (n = 1), syndrome de défaillance multiviscérale (n = 1), euthanasie (n = 1), décès sans explication (n = 2).

Dans le groupe encorafenib, les 14/192 (7,3 %) décès avec comme cause : mélanome malin (n = 12), infarctus (n = 1), décès sans explication (n = 1).

Dans le groupe vemurafenib, les 19/186 (10,2 %) décès avaient comme cause : mélanome malin (n = 17), infection pulmonaire (n = 1), sepsis intestinal (n = 1).

Partie 2

Pour la partie 2 de l'étude, en date du 9 novembre 2016, la durée médiane d'exposition des patients a été de 52,1 semaines pour le Combo 300 (n = 257) et 31,5 semaines d'exposition à encorafenib en monothérapie (n = 276).

Le nombre d'événements indésirables dans le groupe Combo 300 a été de 252/257 (98,1 %) dont 120 (46,7 %) de grade 3 ou 4. Dans le groupe encorafenib, le nombre d'événements indésirables a été de 272/276 (98,6 %) dont 174/276 (63,0) de grades 3 ou 4.

Dans le groupe Combo 300, les événements indésirables survenus chez plus de 10 % des patients ont été les diarrhées, nausées, arthralgies, fatigue, augmentation des CPK plasmatiques, constipation, pyrexie, vomissements, asthénie, douleur dorsale, augmentation des gamma-GT, myalgie, alopecie, douleur abdominale, maux de tête, augmentation des ALT, œdème périphérique, douleurs aux extrémités et vision trouble.

La présentation des données de tolérance pour encorafenib est faite en cumulé pour les données de la partie 1 et de la partie 2, soit pour un total de 276 patients. Les événements indésirables concernant plus de 10 % des patients sont les mêmes que ceux décrits pour encorafenib dans la partie 1, avec en plus le papillome cutané (32/276 ; 11,6 %).

Au total, dans le groupe Combo 300, pour 21/257 (8,2 %) patients, les effets indésirables ont été considérés graves et dans le groupe encorafenib, le nombre de patients présentant des effets indésirables graves a été de 45/276 (16,3 %).

Dans le groupe Combo 300, les causes de décès des 25/257 patients (9,7 %) ont été le mélanome malin (n = 20), une péricardite (n = 1), une tumeur hémorragique intracrânienne (n = 1), une progression de néoplasme malin (n = 1), une insuffisance rénale (n = 1) et un infarctus (n = 1).

Dans le groupe encorafenib, cumulant les données de la partie 1 et de la partie 2, les causes de décès des 21/276 patients (7,6 %) ont été le mélanome malin (n = 19), un infarctus (n = 1) et un décès sans explication.

8.3.1 Données issues des PGR

Le résumé des risques du PGR de BRAFTOVI (encorafenib) est présenté dans le tableau ci-dessous :

	encorafenib	encorafenib en association avec binimetinib
Risques importants identifiés	Néoplasme cutané secondaire : carcinome spinocellulaire et nouveau mélanome primaire Érythrodysesthésie palmo-plantaire	Hémorragie
Risques potentiels identifiés	Prolongation du QT Tumeurs malignes non cutanées avec mutation RAS Sur exposition en cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur du CYP450 Toxicité embryo-fœtale Surexposition chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée à sévère Dysfonctionnement rénal en cas de surdosage	Hépatotoxicité
Informations importantes manquantes	Exposition des patients insuffisants rénaux sévères	-

Le résumé des risques du PGR de MEKTOVI (binimetinib) est présenté dans le tableau ci-dessous :

	binimetinib en association avec encorafenib
Risques importants identifiés	Dysfonctionnement du ventricule gauche Hypertension Rhabdomyolyse Détachement de l'épithélium pigmentaire de la rétine Thromboembolisme veineux hémorragie
Risques potentiels identifiés	Hépatotoxicité Pneumonie/ maladie pulmonaire interstitielle Occlusion veineuse rétinienne Toxicité embryo-fœtale Sur exposition chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée à sévère
Informations importantes manquantes	Exposition des patients avec une fonction cardiaque réduite (FEVG < 50 %) ou en cas d'insuffisance cardiaque chronique.

8.3.2 Données issues du RCP

RCP de BRAFTOVI Rubrique 4.8

« La sécurité de l'encorafenib (450 mg par voie orale une fois par jour) en association au binimetinib (45 mg par voie orale deux fois par jour) a été évaluée chez 274 patients atteints d'un

mélanome métastatique ou non résécable porteur d'une mutation BRAF V600 (ci-après désignés comme l'ensemble de la population COMBO450), selon deux études de phase II (CMEK162X2110 et CLG818X2109) et une étude de phase III (CMEK162B230, partie 1). À la dose recommandée (n = 274) chez les patients atteints d'un mélanome métastatique ou non résécable, les effets indésirables les plus fréquents, ($\geq 25\%$) survenus chez les patients traités par l'encorafenib administré en association au binimetinib étaient les suivants : fatigue, nausées, diarrhée, vomissements, décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, douleurs abdominales, arthralgies, CPK plasmatique augmentées et myalgies.

L'innocuité de l'encorafenib (300 mg pris oralement une fois par jour) en association avec du binimetinib (45 mg pris oralement deux fois par jour) a été évaluée chez 257 patients atteints d'un mélanome métastatique ou non résécable porteur d'une mutation BRAF V600 (ci-après dénommés la population Enco 300), basée sur l'étude de phase III (CMEK162B2301, Partie 2). Les effets indésirables les plus fréquents ($> 25\%$) observés chez les patients traités à 300 mg d'encorafenib administrés avec du binimetinib étaient la fatigue, la nausée et la diarrhée.

Le profil de sécurité de l'encorafenib en monothérapie (300 mg oralement une fois par jour) repose sur les données provenant de 217 patients atteints d'un mélanome métastatique ou non résécable porteur d'une mutation BRAF V600 (ci-après désignées comme l'ensemble de la population Enco 300). Les effets indésirables les plus fréquents ($> 25\%$) rapportés avec l'encorafenib 300 étaient les suivants : hyperkératose, alopecie, érythrodysesthésie palmo-plantaire, fatigue, rash, arthralgies, sécheresse cutanée, nausées, myalgies, céphalées, vomissements et prurit.

RCP de MEKTOVI Rubrique 4.8

Les mêmes informations sont rapportées concernant l'association encorafenib et binimetinib. Aucune donnée de tolérance n'est disponible pour l'utilisation de MEKTOVI en monothérapie.

08.4 Résumé & discussion

L'association BRAFTOVI 450 mg/jour (encorafenib) et MEKTOVI 90 mg/jour (binimetinib) est la 3ème association d'inhibiteurs BRAF/MEK évaluée par la Commission dans cette indication après l'association TAFINLAR (dabrafenib) et MEKINIST (trametinib) puis ZELBORAF (vemurafenib) et COTELLIC (cobimetinib).

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'association BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib) repose sur une étude de phase III, multicentrique, en ouvert, randomisée, qui a évalué la supériorité de l'association encorafenib (300 ou 450 mg) et binimetinib par rapport au vemurafenib ou à l'encorafenib en monothérapie, sur la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) chez des patients ayant un mélanome non résécable ou métastatique et porteurs d'une mutation BRAF V600 naïfs de traitement ou en progression durant ou après un traitement de 1ère ligne par immunothérapie.

A noter qu'en date de début de l'étude de phase III, en novembre 2013, le vemurafenib en monothérapie était un comparateur cliniquement pertinent. Depuis, la stratégie thérapeutique a évolué, et il est désormais recommandé d'utiliser une association inhibiteur de BRAF + inhibiteur de MEK (cf. 05 Besoin médical). Cette étude de phase III comprenait 2 parties, correspondant à 2 phases de randomisation de patients distincts.

Pour la partie 1 de l'étude, 577 patients ont été inclus. Le 19 mai 2016 a eu lieu l'analyse principale de la partie 1 portant sur le critère de jugement principal du Combo 450 versus vemurafenib, après un suivi médian de 16,7 mois dans le groupe Combo 450 et 14,4 mois dans le groupe vemurafenib. La supériorité du Combo 450 (encorafenib 450 mg et binimetinib 90 mg) a été démontrée par rapport à la monothérapie avec vemurafenib sur la PFS (critère de jugement principal) : 14,9 mois (IC95% = [11,0-18,5]) versus 7,3 mois (IC95% = [5,6-8,2]) avec un HR = 0,54 (IC95% = [0,41-0,71]), $p < 0,001$ correspondant à un gain en valeur absolu de +7,6 mois.

Le 1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé a été évalué également le 19 mai 2016. Il n'a pas été démontré de différence entre le groupe Combo 450 versus encorafenib en monothérapie sur la PFS : 14,9 mois (IC95%= [11,0-18,5]) versus 9,6 mois (IC95%= [7,5-14,8]) HR = 0,75 (IC95%= [0,56-1,00], p = 0,0256, NS car > au seuil de significativité prédéfini en unilatéral).

Compte tenu de ce résultat non concluant lors de cette analyse hiérarchisée, l'analyse des 4 autres critères de jugements hiérarchisés, portant notamment sur la survie globale du Combo 450 et sur la PFS pour le Combo 300 (Partie 2) n'ont pas de signification statistique et sont uniquement descriptifs.

Une comparaison indirecte de l'association encorafenib/binimetinib par rapport aux autres associations d'inhibiteurs BRAF et MEK a été réalisée, mais elle ne permet pas de tirer de conclusion sur ces comparaisons, étant donné le caractère exploratoire, sans interprétation possible dans une démarche hypothético-déductive.

En termes de tolérance, le nombre d'événements indésirables dans le groupe Combo 450 a été de 189/192 (98,4 %), 191/192 (99,5 %) dans le groupe encorafenib et 185/186 (99,5 %) dans le groupe vemurafenib.

Au total, dans le groupe Combo 450, pour 21/192 (10,9 %) patients, les événements indésirables ont été considérés graves et dans le groupe encorafenib, le nombre de patients présentant des effets indésirables graves a été de 33/192 (17,2 %) et 25/186 (13,4 %) dans le groupe vemurafenib.

Les principaux risques importants du PGR pour l'association encorafenib/binimetinib sont un dysfonctionnement du ventricule gauche, une hypertension artérielle, une rhabdomyolyse, un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, un thromboembolisme veineux, une hémorragie.

Discussion :

La Commission regrette que le protocole clinique ait positionné la survie globale comme 4^{ème} critère de jugement dans la hiérarchisation des critères dans un contexte où le 2^{ème} critère de jugement hiérarchisé n'a pas été significatif (PFS du Combo 450 versus encorafenib en monothérapie). La Commission souligne que l'amendement au protocole réalisé à la demande de la FDA, le 4 novembre 2014, a notamment consisté à modifier la séquence hiérarchique initiale en ajoutant, après le 2^{ème} critère de jugement (PFS du Combo 450 versus encorafenib en monothérapie), un nouveau critère de jugement (PFS du Combo 300 versus encorafenib), devant la survie globale relayée en 4^{ème} place. La Commission souligne que, indépendamment de cet amendement, les résultats sur la survie globale n'auraient pas pu être interprétés dans la mesure où la séquence hiérarchique a été stoppée au 2^{ème} critère de jugement.

Compte tenu :

- de la démonstration dans une étude randomisée d'un gain sur la PFS pour l'association encorafenib 450 et binimetinib par rapport à vemurafenib en monothérapie (bras comparateur admis à la date de réalisation de l'étude, mais non pertinent à la date de la présente évaluation)
- mais de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale de l'association encorafenib et binimetinib par rapport à vemurafenib en monothérapie,
- et le schéma d'étude en ouvert ne permettant pas de tirer de conclusion sur la qualité de vie,

BRAFTOVI/MEKTOVI n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

08.5 Programme d'études

Dans l'EPAR, le CHMP a demandé une étude d'interaction médicamenteuse afin de mieux caractériser la pharmacologie de l'association BRAFTOVI/ MEKTOVI (ARRAY 818-103).

Le laboratoire a débuté une étude de phase III, prospective, multicentrique, randomisée, en ouvert dans le cancer colorectal au stade métastatique avec mutation BRAF V600E (étude BEACON, NCT02928224).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou non d'une mutation BRAF V600 de la tumeur¹.

Récemment la stratégie thérapeutique de prise en charge du mélanome métastatique a connu de nombreuses évolutions, notamment par l'intégration dans l'arsenal thérapeutique de l'immunothérapie (OPDIVO, KEYTRUDA) ainsi que l'association des anti-BRAF aux anti-MEK.

En cas de mutation BRAF V600, le traitement comprend en premier lieu une bithérapie ciblée comprenant l'association d'un inhibiteur de BRAF et d'un anti-MEK : dabrafenib + trametinib ou vemurafenib + cobimetinib. La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue ainsi que le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en première ligne.

Place de BRAFTOVI-MEKTOVI dans la stratégie thérapeutique

Avec une démonstration d'un gain sur la PFS par rapport au vemurafenib, comme pour les autres associations anti-BRAF/anti-MEK, et malgré l'absence de démonstration sur la survie globale, contrairement aux autres associations anti-BRAF/anti-MEK par rapport à la monothérapie par vemurafenib ou dabrafenib, la Commission considère que l'association encorafenib-binimetinib est une option thérapeutique en 1ère ligne de traitement de patients adultes atteints de mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

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

010.1 Service Médical Rendu

► Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, qui peut, lorsqu'il est avancé, se compliquer de métastases et engager le pronostic vital à court ou moyen terme.
► Il s'agit d'un traitement à visée curative.
► Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré étant donné l'absence de démonstration d'un gain sur la survie globale.
► Il existe des alternatives thérapeutiques.
► L'association encorafenib-binimetinib est une option thérapeutique en 1^{ère} ligne de traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du mélanome avancé (non résecable ou métastatique),
 - sa prévalence estimée à 3 208 patients en France,
 - du besoin médical partiellement couvert,
 - des données démontrant un gain sur la PFS pour l'association encorafenib et binimetinib par rapport à vemurafenib en monothérapie, mais de l'absence de démonstration de gain en survie globale,
 - de l'absence de données comparatives directes ou robustes par rapport aux autres associations d'inhibiteurs BRAF et MEK qui sont considérés comme traitement de référence aujourd'hui,
 - l'absence de données sur la qualité de vie,
 - et donc de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert,
 - l'absence d'impact sur l'organisation du système de soins,
- l'association BRAFTOVI/MEKTOVI 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 BRAFTOVI/MEKTOVI est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable 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 de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 » et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- un gain en survie sans progression de 7,6 mois démontrée dans une étude randomisée pour l'association encorafenib (450 mg) - binimetinib (90 mg) versus le vemurafenib en monothérapie, traitement comparateur admis à la date de réalisation de l'étude (HR = 0,54 (IC95%= [0,41-0,71])),
- une absence d'amélioration de la survie globale démontré pour l'association encorafenib (450 mg) - binimetinib (90 mg) compte tenu du test hiérarchisé prévoyant

cette analyse en 4ème critère de jugement hiérarchisé, alors que le 2ème critère de jugement hiérarchisé était non significatif,

- une absence de donnée robuste sur la qualité de vie considérant le schéma d'étude en ouvert,

la Commission considère que l'association BRAFTOVI/MEKTOVI n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. chapitre 06).

010.3 Population cible

La population cible de l'association BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib) est celle des patients adultes naïfs de traitement atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique à distance porteur d'une mutation BRAF V600.

D'après les données FRANCIM, la prévalence partielle instantanée calculée à la fin de 2004 était de 31 278 cas de mélanomes dont 28 968 sans métastase et 2 310 avec métastases (stade IV)¹⁵. L'évolution de la prévalence des mélanomes avancés dans le temps peut être considérée comme légèrement croissante. En prenant l'hypothèse d'une évolution de la prévalence équivalente à celle de l'évolution de l'incidence brute de 2,2 % par an, on estime la prévalence des mélanomes de stade IV à la fin 2014 à 2 870 patients¹⁶.

Le ratio entre le stade non résecable IIIc et le stade IV n'est pas connu. Il est estimé à 11,8% sur la base de l'étude MELODY (l'échantillon à l'inclusion de l'étude MELODY comprenait 195 patients de stade IV et 23 patients de stade III non résecable¹⁶), soit 338 patients ($2\,870 \times 11,8\%$) de stade non résecable (IIIc). Cela porterait donc la population des mélanomes de stade non résecable (IIIc) ou métastatique (IV) à un maximum de 3 208 patients ($2\,870 + 338$).

Donc la prévalence des mélanomes de stade III non opérables et IV est estimée à 3 208 patients.

La fréquence de la mutation B-RAF en France est de 38% (INCa, 2013)¹, ainsi on estime le nombre de patients ayant une tumeur avec des mutations de B-RAF à 1 219 ($3\,208 \times 0,38$). Les mutations du codon 600 représentent 90 % des mutations B-RAF observées (INCa), soit, 1 097 patients ($1\,219 \times 0,9$).

Au total la population cible de l'association BRAFTOVI/MEKTOVI avec un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600 peut être estimée à 1 097 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes de données

La Commission souhaite disposer des données mentionnées au chapitre 08.5 lors de sa prochaine évaluation.

¹⁵ ETUDE COLLABORATIVE FRANCIM, Hospices Civils de Lyon, InVS, CépIDc. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. Fiche : Mélanome de la peau. 30 janvier 2008.

¹⁶ Avis de la commission de la Transparence de YERVOY (ipilimumab) en date du 19 décembre 2014.