



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
17 avril 2019

*dabrafenib*

**TAFINLAR 50 mg, gélule**

B/120 (CIP : 34009 275 496 7 0)

**TAFINLAR 75 mg, gélule**

B/120 (CIP : 34009 275 497 3 1)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Code ATC               | <b>L01XE23 (inhibiteur de protéines kinases)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Motif de l'examen      | <b>Renouvellement de l'inscription</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Liste concernée        | <b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b><br><b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Indications concernées | <p>« <b>Mélanome</b></p> <p>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).</p> <p><b>Traitement adjuvant du mélanome</b></p> <p>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.</p> <p><b>Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)</b></p> <p>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. »</p> |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AMM                                                              | <p>Date initiale d'octroi : 26/08/2013 (procédure européenne centralisée) pour l'indication en monothérapie dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600:</p> <p>Extension d'indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>25/08/2015 en association au trametinib dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.</li> <li>29/03/2017 en association au trametinib dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une mutation BRAF V600.</li> <li>27/08/2018 en association avec le trametinib dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.</li> </ul> <p>Décision favorable du collège de la HAS le 05/09/2018 pour la RTU dérogatoire 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>L'AMM est associée à un PGR.</p> |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | <p>Liste I</p> <p>Médicament soumis à prescription hospitalière</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Classification ATC                                               | <p>2013</p> <p>L Antinéoplasiques et immunomodulateurs</p> <p>L01 Antinéoplasiques</p> <p>L01X Autres agents antinéoplasiques</p> <p>L01XE Inhibiteurs de la protéine kinase</p> <p>L01XE23 dabrafenib</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 16 juillet 2014 (JO du 22 juillet 2014).

Pour les différentes indications de TAFINLAR, les SMR attribués par la Commission sont résumés dans le tableau ci-dessous :

| Date de l'Avis                                                                                     | Indication                                                                                                                                                                         | SMR         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Avis d'inscription du 7 mai 2014                                                                   | En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.                                     | Important   |
| Avis du 30 novembre 2016 faisant référence à l'Avis du 20 janvier 2016 pour la spécialité MEKINIST | En association au trametinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.                        | Important   |
| Avis du 7 mars 2018                                                                                | 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.               | Insuffisant |
| Avis du 6 février 2019                                                                             | En association avec le trametinib dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète. | Important   |

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

#### 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).

#### Traitement adjuvant du mélanome

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.

### 03.2 Posologie

Cf. RCP.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Rappel des données précédemment évaluées par la commission de la Transparence

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date de l'avis   | 7 mai 2014 (inscription initiale)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Indication       | Le dabrafenib est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| SMR              | Important                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| ASMR             | TAFINLAR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge actuelle du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Données évaluées | <p>« Une étude ouverte randomisée a comparé dabrafenib (monothérapie 150 mg 2 fois par jour) à la dacarbazine (1000 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines) chez 250 patients atteints d'un mélanome de stade IIIC non résecable ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600, non prétraités.</p> <p>A la date de l'analyse principale, la médiane de survie sans progression (critère principal) dans le groupe dabrafenib a été de 5,1 mois versus 2,7 mois dans le groupe dacarbazine, soit un gain absolu de 2,4 mois (HR = 0,30 (IC95% : [0,18 – 0,51] ; p&lt;0,0001). A cette date, le suivi médian était de 5,1 mois dans le groupe dabrafenib et de 4,8 mois dans le groupe dacarbazine et la survie globale n'a pas différé entre les deux groupes : survie globale à 6 mois de 87% dans le groupe dabrafenib versus 79% dans le groupe dacarbazine, HR= 0,61 (IC à 95%: [0,25 – 1,48]).</p> <p>Une analyse post-hoc réalisée un an après l'analyse principale a conclu à l'absence de différence en termes de survie globale entre les deux groupes (HR = 0,76 ; IC95% : [0,48 – 1,21]). Le pourcentage de réponse globale évalué par les investigateurs a été de 53% (IC95% : [45,5% - 60,3%]) dans le groupe dabrafenib et de 19% (IC95% : [10,2% - 30,9%]) dans le groupe dacarbazine. La mesure de la qualité de vie n'a pas montré de différence entre les deux groupes de traitement.</p> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>Les données de tolérance sont limitées du fait d'un suivi court. Les événements indésirables les plus fréquemment (&gt;10% des patients) rapportés chez les patients ayant reçu dabrafenib ont été des hyperkératoses, des céphalées, une hyperthermie, des arthralgies, des papillomes cutanés, un syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire. Les carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés chez 7 patients (4%) dans le groupe dabrafenib contre aucun cas dans le groupe dacarbazine.</p> <p>Les événements indésirables les plus fréquemment (&gt; 10% des patients) rapportés chez les patients ayant reçu dacarbazine ont été digestifs (nausées 51%, vomissements 25%, douleurs abdominales 14%) et hématologique (anémie 12%, neutropénie 17%).»</p> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Date de l'avis</b>   | Avis du 30 novembre 2016 faisant référence à l'Avis du 20 janvier 2016 pour la spécialité MEKINIST (extension d'indication)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Indication</b>       | Le dabrafenib est indiqué en association au trametinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>SMR</b>              | Important                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>ASMR</b>             | MEKINIST (trametinib), en association au dabrafenib, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du mélanome non résecable ou métastatique ayant une mutation B-RAF V600.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Données évaluées</b> | <p>« Dans une étude randomisée en double aveugle, ayant inclus 423 patients ayant un mélanome non résecable ou métastatique et porteurs d'une mutation B-RAF, la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été estimée à 9,3 mois dans le groupe trametinib + dabrafenib versus 8,8 mois dans le groupe dabrafenib (11,0 mois versus 8,8 mois lors de l'analyse finale) : HR = 0,75 ; IC95% = [0,57-0,99] ; p=0,035. La médiane de survie globale (critère de jugement secondaire évalué selon l'analyse hiérarchique séquentielle prévue au protocole) a été de 25,1 mois dans le groupe trametinib + dabrafenib versus 18,7 mois dans le groupe dabrafenib : HR = 0,71 ; IC95% = [0,55-0,92] ; p=0,011.</p> <p>Dans une étude randomisée, ouverte, réalisée chez 704 adultes ayant un mélanome non résecable ou métastatique et porteurs d'une mutation B-RAF, le pourcentage de patients décédés a été de 28% (100/352) dans le groupe trametinib + dabrafenib et de 35% (122/352) dans le groupe vemurafenib : HR = 0,69 ; IC95% = [0,53-0,89] ; p=0,005 (soit p&lt;0,0214 prévue sur cette analyse intermédiaire). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe trametinib + dabrafenib. Elle a été estimée à 17,2 mois dans le groupe vemurafenib (25,6 mois versus 18,0 mois lors de l'analyse finale).</p> <p>Les principaux événements indésirables survenus dans le groupe trametinib + dabrafenib par rapport au groupe inhibiteur de B-RAF en monothérapie (dabrafenib ou vemurafenib) ont été : fièvre (53 à 57% versus 21 à 33%), nausées (34 à 35% versus 27 à 36%), vomissements (25 à 29% versus 14 à 15%), hypertension artérielle (25 à 26% versus 16 à 24%), diarrhée (30 à 32% versus 16 à 38%), frissons (31% versus 8 à 17%).</p> <p>En revanche les événements indésirables cutanés ont été moins fréquemment observés avec l'association trametinib + dabrafenib versus inhibiteur de B-RAF en monothérapie : hyperkératose (4 à 7% versus 25 à 35%), alopecie (6 à 9% versus 28 à 39%), syndrome mains-pieds (érythrodysesthésies et kératodermies) (4 à 7% versus 25 à 30%), papillomes cutanés (2% versus 22 à 23%), réactions de photosensibilité (4% versus 22%), carcinomes épidermoïdes (1% versus 5 à 10%) et basocellulaires (3% versus 6%) »</p> |

|                       |                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Date de l'avis</b> | Avis du 7 mars 2018 (extension d'indication)                                                                                                                                                  |
| <b>Indication</b>     | 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 |
| <b>SMR</b>            | Insuffisant                                                                                                                                                                                   |
| <b>ASMR</b>           | Sans objet                                                                                                                                                                                    |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Données évaluées</b> | <p>« Les données d'efficacité de l'association dabrafenib plus trametinib sont issues d'une étude de phase II non comparative chez 93 patients ayant un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600. En deuxième ligne de traitement et plus (57 patients), le taux de réponse globale a été de 63,2% (36/57 patients) (IC 95% [49,3 ; 75,6]), avec une grande majorité de réponses partielles (34/36 patients). En première ligne de traitement (36 patients), le taux de réponse globale a été de 61% (22/36 patients) (IC 95% [43,5 ; 76,9]), avec une réponse partielle chez 20/36 patients.</p> <p>Le profil de tolérance de l'association dans le CBNPC a été similaire à celui observé dans le traitement du mélanome. Des événements indésirables ont conduit à l'arrêt définitif du traitement chez 14% (8/57) des patients ayant reçu l'association dabrafenib / trametinib en 2ème ligne de traitement et plus et chez 19% (7/36) des patients ayant reçu l'association dabrafenib / trametinib en 1ère ligne de traitement. Des événements indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 49% (28/57) des patients en 2ème ligne de traitement et plus et chez 56% (20/36) des patients en 1ère ligne de traitement. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été: fièvre, nausées, diarrhées, œdème périphérique, peau sèche, fatigue, perte d'appétit, éruption cutanée et neutropénie. »</p> |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Date de l'avis</b>   | Avis du 6 février 2019 (extension d'indication)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Indication</b>       | Le dabrafenib est indiqué 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>SMR</b>              | Important                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>ASMR</b>             | Comme OPDIVO, l'association TAFINLAR/MEKINIST apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Données évaluées</b> | <p>« Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, versus placebo a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association dabrafenib + trametinib versus placebo chez des patients adultes atteints d'un mélanome cutané de stade III, porteur d'une mutation BRAF V600E/K, après résection complète.</p> <p>Un total de 870 patients ont été randomisés : 438 dans le groupe dabrafenib + trametinib et 432 dans le groupe placebo. L'âge médian était de 51 ans (18% avaient plus de 65 ans).</p> <p>A l'issue d'un suivi médian de 34 mois dans le groupe dabrafenib + trametinib et de 33 mois dans le groupe placebo, la médiane de survie sans récurrence (RFS, critère de jugement principal) a été de 16,6 mois dans le groupe placebo et n'a pas été atteinte dans le groupe dabrafenib + trametinib.</p> <p>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 ; IC95% [0,39 ; 0,58] ; p=1,53×10<sup>-14</sup>).</p> <p>La survie globale était un critère de jugement secondaire hiérarchisé. Lors de l'analyse principale sur le critère de jugement principal (RFS), l'analyse intermédiaire sur la survie globale n'a pas montré de différence entre les deux groupes de traitement : seuls 153 décès ont été rapportés, 60 (14%) dans le groupe dabrafenib + trametinib et 93 (22%) dans le groupe placebo sur les 597 attendus pour l'analyse finale de la survie globale (la valeur du p était de 0,0006 au-delà du seuil de significativité fixé à 0,000019 pour conclure à une supériorité).</p> <p>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.</p> <p>Les EI graves ont été notés chez 36% des patients du groupe dabrafenib et trametinib versus 10% des patients du groupe placebo. Les seuls EI 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. A noter que le RCP du trametinib 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.</p> <p>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). »</p> |

## 04.2 Efficacité

### 4.2.1 Données de suivi à long terme des études pivot de l'association dabrafenib et trametinib

Le laboratoire a fourni les résultats de suivi de l'efficacité des études COMBI-v et COMBI-d avec un recul de 3 ans.

Comme pour l'évaluation initiale dans l'avis MEKINIST/TAFINLAR du 20/01/2016, les résultats de l'étude BRF113220 ne sont pas pris en compte en raison du schéma d'étude.

Ces données actualisées confirment les résultats précédemment obtenus et ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 4.2.2 Autres données d'efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées :

- Résultats d'une analyse intermédiaire de l'étude de phase II, COMBI-MB (BRF117277), avec 4 cohortes de patients ayant un mélanome métastatique et porteurs d'une mutation BRAF avec métastases cérébrales traités par dabrafenib en association au trametinib. Le critère de jugement principal était le pourcentage de réponse intracrânienne.
- Résultats de l'étude ETP MEKINIST, de phase IIIb, multicentrique, non randomisée en ouvert, en monothérapie ou en association au dabrafenib, aux patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique et porteurs d'une mutation BRAF V600 en France avec pour critère de jugement principal le taux de réponse objective.
- Résultats de l'analyse de la cohorte MelBase, dont l'objectif est d'évaluer la survie globale en vie réelle des patients traités par l'association dabrafenib et trametinib.

Ces nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

## 04.3 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 27/08/2017 au 26/08/2018).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

► Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

## 04.4 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité TAFINLAR est estimé à 383. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 04.5 Stratégie thérapeutique

Dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 et dans le cancer bronchique non à petite cellule avec mutation BRAF V600, les données acquises de la science et les modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>1,2,3,4</sup>.

Pour l'association dabrafenib/trametinib dans toutes ces indications, la place dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

En monothérapie dans le mélanome, depuis l'évaluation initiale par la Commission du 7 mai 2014, la place de TAFINLAR dans la stratégie thérapeutique a été modifiée<sup>1,2,3</sup>. Désormais la monothérapie, est indiquée en première intention uniquement en cas de contre-indication aux inhibiteurs de MEK.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents, du 7 mai 2014, 30 novembre 2016, 7 mars 2018 et 6 février 2019, n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 Mélanome, en monothérapie

- ▶ Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, qui peut, lorsqu'il est avancé, se compliquer de métastases et engager le pronostic vital à court ou moyen terme.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du mélanome à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Ce traitement est désormais indiqué en première intention uniquement en cas de contre-indication aux inhibiteurs de MEK.

En l'état actuel des données l'ISP n'est pas modifiée : TAFINLAR, en monothérapie n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TAFINLAR reste important en monothérapie dans le mélanome.**

#### 5.1.2 Mélanome, en association au MEKINIST

- ▶ Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, qui peut, lorsqu'il est avancé, se compliquer de métastases et engager le pronostic vital à court ou moyen terme.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du mélanome à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.

<sup>1</sup> Thésaurus Recommandations et référentiels. Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV. Société Française de Dermatologie. Septembre 2017

<sup>2</sup> NCCN National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cutaneous Melanoma, Version 1.2019. November 1, 2018.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2019 - 18 janvier 2019

► Il s'agit d'un traitement de première ligne en association au trametinib (MEKINIST) chez les patients porteurs d'une mutation B-RAF.

En l'état actuel des données l'ISP n'est pas modifiée : il est attendu un impact modéré sur la santé publique pour la spécialité TAFINLAR en association au MEKINIST dans le traitement des patients atteints de mélanome avancé avec mutation B-RAF V600.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TAFINLAR reste important dans cette indication.**

### **5.1.3 En adjuvant dans le mélanome, en association au MEKINIST**

- 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.

En l'état actuel des données l'ISP n'est pas modifiée : TAFINLAR, en association à MEKINIST n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TAFINLAR reste important dans cette indication.**

### **5.1.4 Cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600, en association au MEKINIST**

- Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un traitement du CBNPC avec mutation BRAF V600 à visée curative.
- En l'état actuel des données, le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi, compte tenu de l'absence de donnée solide permettant d'établir la valeur pronostique de la positivité de BRAF V600 chez les patients atteints d'un CBNPC avancé et de l'absence de donnée robuste comparative, versus des comparateurs cliniquement pertinents, notamment sur la survie globale versus chimiothérapie alors que cette comparaison était possible, ne permettant pas de quantifier l'apport de l'association dabrafenib / trametinib,
- Il existe des alternatives thérapeutiques : la chimiothérapie et les immunothérapies anti-PD1. Cependant l'association TAFINLAR / MEKINIST est le seul traitement autorisé ciblant la mutation BRAF V600.
- En l'état actuel des données, l'association TAFINLAR/MEKINIST n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du CBNPC avec mutation BRAF V600.

En l'état actuel des données l'ISP n'est pas modifiée : TAFINLAR, en association à MEKINIST n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TAFINLAR reste insuffisant dans le cancer bronchique non à petite cellules.**

## **05.2** Recommandations de la Commission

### **Dans le mélanome**

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

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

### **Cancer bronchique non à petite cellule**

La Commission maintient son avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

### ► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.