



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 DECEMBRE 2020

encorafenib
BRAFTOVI 75 mg, gélule

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à un traitement par irinotecan/cetuximab ou FOLFIRI/cetuximab.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

A ce jour, en l'absence de traitement spécifique de la mutation BRAF dans le cancer colorectal métastatique (CCRm), les patients ayant la mutation BRAF V600E sont traités en utilisant les mêmes molécules que les autres CCRm avec un statut RAS sauvage. Le traitement de 2^{ème} ligne de ces patients atteints d'un CCRm RAS sauvage dépend des traitements reçus en 1^{ère} ligne. Il repose principalement sur une chimiothérapie le plus souvent associée à une thérapie ciblée par un anti-VEGF ou un anti-EGFR. Les médicaments anti-VEGF indiqués dans cette situation sont AVASTIN (bevacizumab, indiqué en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine), ZALTRAP (aflibercept, indiqué en association à la chimiothérapie FOLFIRI dans la prise en charge du CCRm résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine) ou CYRAMZA (ramucirumab) et les anti-EGFR sont ERBITUX (cetuximab) ou VECTIBIX (panitumumab). En cas de non-éligibilité à ces médicaments, les traitements de recours LONSURF (trifluridine/ tipiracil) ou STIVARGA (regorafenib) pourront être envisagés.

Selon les recommandations européennes de l'ESMO 2016 et les recommandations françaises de la SNFGE 2020, il est recommandé en 2^{ème} ligne de changer de protocole de chimiothérapie par rapport à celui utilisé en 1^{ère} ligne. L'association avec le bevacizumab (ou l'aflibercept si le protocole FOLFOX a été utilisé en 1^{ère} ligne) est recommandée dans la plupart des situations. En cas d'utilisation d'un anti-EGFR ou du bévacizumab en 1^{ère} ligne, les anti-EGFR ne sont pas recommandés en 2^{ème} ligne. En cas de traitement en 1^{ère} ligne par le protocole FOLFOXIRI + bévacizumab (recommandé en cas de mutation BRAF), un traitement par cetuximab ou panitumumab associé à l'irinotécan est recommandé. Les patients non traités par bevacizumab dans le cadre de son association à la chimiothérapie en première ligne peuvent en bénéficier lors de la reprise évolutive de la maladie s'ils sont éligibles à cette thérapie ciblée.

Place du médicament

La Commission considère que l'association encorafenib-cetuximab est un traitement de 2^{ème} ligne et plus du cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E.

En l'absence de données disponibles chez les patients ayant un score ECOG de 2 ou plus, la Commission recommande que la décision d'instauration du traitement chez ces patients soit discutée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Une surveillance dermatologique régulière au cours du traitement est nécessaire.

► Recommandations particulières

Compte tenu du risque important identifié de survenue de cancers cutanés sous traitement par encorafenib-cetuximab, la Commission recommande une surveillance dermatologique régulière tout au long du traitement.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	L'encorafenib est indiqué en association au cetuximab, dans le traitement de patients adultes atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration, dans une étude de phase III ouverte, de la supériorité de l'association encorafenib/cetuximab par rapport aux associations irinotecan/cetuximab ou FOLFIRI/cetuximab en termes de survie globale et de survie sans progression avec des gains en valeurs absolues de 3 mois et de 2,7 mois respectivement (critères de jugement secondaires hiérarchisés), - le profil général de tolérance favorable en comparaison au groupe comparateur, <p>mais également :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les limites méthodologiques de l'étude notamment liées à la population incluse et au comparateur considéré comme non optimal pour l'ensemble des patients de l'étude, - la toxicité rapportée en termes d'augmentation du risque de cancers cutanés sous encorafenib/cetuximab (3,2% versus 0%), - l'absence de données robustes de qualité de vie, <p>la Commission considère que l'association encorafenib/cetuximab apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à un traitement par irinotecan/cetuximab ou FOLFIRI/cetuximab.</p>
ISP	BRAFTOVI (encorafenib) en association au cetuximab n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission considère que l'association encorafenib-cetuximab est un traitement de 2^{ème} ligne et plus du cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E.</p> <p>En l'absence de données disponibles chez les patients ayant un score ECOG de 2 ou plus, la Commission recommande que la décision d'instauration du traitement chez ces patients soit discutée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.</p> <p>Une surveillance dermatologique régulière au cours du traitement est nécessaire.</p>
Population cible	Estimée à environ 1 300 nouveaux patients par an.
Recommandations	<p>► Autres demandes</p> <p>Compte tenu du risque important identifié de survenue de cancers cutanés sous traitement par encorafenib-cetuximab, la Commission recommande une surveillance dermatologique régulière tout au long du traitement.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de BRAFTOVI (encorafenib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une extension d'indication : en association au cetuximab, dans le traitement de patients adultes atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur, soit en 2^{ème} ligne ou plus de traitement.

La mutation BRAF V600E conduit à l'activation de la kinase RAF et de la voie de signalisation RAS/RAF/MEK/ERK, entraînant une prolifération accrue des cellules cancéreuses. L'encorafenib est un inhibiteur sélectif de la kinase RAF, inhibant cette voie de signalisation.

Dans le CCR métastatique, des mécanismes de résistance à l'inhibition BRAF ont été constatés via une réactivation de la signalisation EGFR, ce qui a conduit à un développement de BRAFTOVI (encorafenib) en association avec le cetuximab, agent anti-EGFR.

BRAFTOVI (encorafenib) est le premier inhibiteur BRAF à obtenir une AMM dans le traitement du CCR métastatique porteur d'une mutation BRAF.

Une ATU de cohorte avec protocole d'utilisation thérapeutique a été octroyée par l'ANSM le 02 juin 2020 dans l'indication suivante : « l'encorafenib est indiqué en association au cetuximab, dans le traitement de patients adultes atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant progressé après un ou deux traitement(s) antérieur(s) systémique(s) au stade métastatique et présentant un score ECOG 0 ou 1 ». ¹

BRAFTOVI (encorafenib) a été évalué par la Commission de la Transparence dans le cadre de sa première indication en association au MEKTOVI (binimetinib) pour le traitement du mélanome au stade métastatique (avis CT du 12 juin 2019).

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES²

« L'encorafenib est indiqué :

- en association au binimetinib dans le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).
- **en association au cetuximab, dans le traitement de patients adultes atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). »**

03 POSOLOGIE

« La dose recommandée d'encorafenib est de 300 mg (quatre gélules de 75 mg) une fois par jour, lorsqu'il est associé au cetuximab.

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une réduction de dose, une interruption temporaire ou un arrêt définitif du traitement par encorafenib (voir Tableaux 2, 3 et 4 du RCP).

Pour toute information sur la posologie, les adaptations de doses recommandées pour le cetuximab, consultez la rubrique 4.2 du RCP du cetuximab. »

¹ ANSM. ATU de cohorte en cours. BRAFTOVI 75 mg gélule. Disponible à l'adresse : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/BRAFTOVI-75-mg-gelule>

² L'indication en gras est celle concernée par le présent avis.

04 BESOIN MEDICAL

Avec 43 336 nouveaux cas estimés en 2018 dont 54 % survenant chez l'homme, le cancer colorectal (CCR) se situe au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme³. Le stade de la maladie au moment du diagnostic est le facteur pronostic le plus pertinent. Les taux de survie à cinq ans en France varient de 90% au stade I à moins de 13% au stade IV (métastatique)⁴. Environ 25% des patients sont diagnostiqués au stade IV d'emblée et jusqu'à 50 % évolueront vers ce stade au cours de la maladie⁵.

L'incidence de la mutation BRAF chez les patients avec un CCR est estimée à 11 % en France⁶. Dans plus de 95% des cas, il s'agit de la mutation activatrice BRAF V600E menant à une forme activée de la protéine BRAF induisant l'activation de la voie RAS/MAPK⁷. La mutation BRAF est un facteur significatif et connu de mauvais pronostic pour les patients ayant un CCR avec un impact négatif sur la survie globale et la survie sans progression⁵. Les mutations BRAF V600E et RAS sont mutuellement exclusives. Ainsi et à ce jour, en l'absence de traitement spécifique de la mutation BRAF, les patients ayant un cancer avec mutation BRAF V600E sont traités en utilisant les mêmes molécules que les autres CCR RAS sauvage. L'ESMO ainsi que la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), recommandent que le statut mutationnel BRAF soit évalué au moment du diagnostic de CCRm (cancer colorectal métastatique)^{8,9}.

Le traitement de 2^{ème} ligne des patients atteints d'un CCRm avec un statut RAS sauvage dépend des traitements reçus en 1^{ère} ligne. Il repose principalement sur une chimiothérapie le plus souvent associée à une thérapie ciblée par un anti-EGFR ou un anti-VEGF. Les médicaments anti-EGFR sont ERBITUX (cetuximab) ou VECTIBIX (panitumumab) et les médicaments anti-VEGF utilisés dans cette situation sont :

- AVASTIN (bevacizumab, indiqué en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine),
- ZALTRAP (aflibercept, indiqué en association à la chimiothérapie FOLFIRI¹⁰ dans la prise en charge du CCRm résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine).

A noter que CYRAMZA (ramucirumab, indiqué en association à chimiothérapie FOLFIRI pendant ou après un traitement par bevacizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine) dispose également d'une indication à ce stade de la stratégie thérapeutique.

En cas de non-éligibilité à ces médicaments, les traitements de recours LONSURF (trifluridine/tipiracil) ou STIVARGA (regorafenib) pourront être envisagés.

³ Defossez G. et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 – juillet 2019.

⁴ INCa. Cancers colorectaux. Du diagnostic au suivi. Septembre 2018.

⁵ EPAR. Assessment report. BRAFTOVI. EMA/CHMP/175534/2020

⁶ INCa. Activité détaillée de génétique somatique dans le cancer colorectal en 2017. Disponible à l'adresse : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Fiches-de-synthese/Prise-en-charge/Plateformes/Cancer-colorectal-les-tests-de-genetique-somatique#ind4077>

⁷ Association Française de FMC en Hépto-Gastro-Entérologie. Laurenty et al. Biomarqueurs des cancers colorectaux utiles en pratique clinique. POST'U 2014. Disponible sur : https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2014/23_Guimbaud_2_619_v2.pdf

⁸ Van Cutsem E. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology 27: 1386–1422, 2016

⁹ Phelip JM. Et al. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Cancer colorectal métastatique. Mars 2020.

¹⁰ Le protocole de chimiothérapie FOLFIRI utilisé en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de traitement du CCR métastatique est l'association du 5-fluoro-uracile à l'irinotécan.

Malgré ces thérapeutiques disponibles, le pronostic du CCRm avec mutation BRAF V600E à partir de la 2^{ème} ligne reste mauvais avec une médiane de survie globale de moins d'un an (de 4 à 6 mois selon les études publiées^{11,12,13,14,15}).

A partir de la 2^{ème} ligne du traitement du CCRm avec mutation BRAF V600E, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (chimiothérapie associée ou non à une thérapie ciblée). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie des patients.

¹¹Kopetz et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406). J Clin oncol 2017; 35, no. 4_suppl (February 01, 2017): 520-520

¹²Mitani et al. Analysis of efficacy and prognostic factors in second-line chemotherapy for BRAF V600E mutant metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology, Volume 28, Issue suppl_5, September 2017

¹³Peeters et al. Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. Clin Cancer Res; 21(24) December 15, 2015

¹⁴De Roock et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. Lancet Oncol 2010; 11: 753–62

¹⁵Loupakis et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. British Journal of Cancer (2009) 101, 715 – 721.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de BRAFTOVI (encorafenib) dans son extension d'indication sont les médicaments utilisés en 2^{ème} ligne et plus de traitement chez les patients adultes atteints d'un CCRm porteur d'une mutation BRAF V600E. A ce jour, il n'existe aucun traitement indiqué spécifiquement pour les patients ayant un CCRm porteur de la mutation BRAF. Dans la mesure où les mutations RAS et BRAF sont mutuellement exclusives, les patients ayant un CCRm BRAF-muté, sont traités par défaut par les traitements actuellement recommandés pour les patients ayant un CCRm RAS-sauvage.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
ERBITUX (cetuximab) <i>Merck Serono</i>	Non Anti-EGFR	ERBITUX est indiqué dans le traitement des patients présentant un CCRm avec gène RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR+) :	02/12/2015 (Modification d'indication et réévaluation) et 13/05/2009 (EI)	Important	En traitement de deuxième ligne, ERBITUX associé à une chimiothérapie standard n'apporte pas d'ASMR par rapport à la prise en charge habituelle.	Oui
		- en association avec une chimiothérapie à base d'irinotecan				
		- [ou] en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan.	13/05/2009	Important	En monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine ou d'irinotecan, ERBITUX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport au traitement symptomatique seul.	

VECTIBIX (panitumumab) <i>Amgen</i>	Non Anti-EGFR	VECTIBIX est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un CCRm avec un statut RAS non muté (type sauvage) : - en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotecan), - en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotecan.	03/09/2014 (Modification de l'indication)	Important	VECTIBIX n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage) : - en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotecan) - en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotecan.	Oui
CYRAMZA (ramucirumab) <i>Lilly</i>	Non anti-VEGF	CYRAMZA, en association avec la chimiothérapie FOLFIRI (irinotecan, acide folinique et 5-fluorouracile), est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement par bevacizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine.	21/09/2016 (EI)	Modéré	La Commission considère que CYRAMZA, en association à la chimiothérapie FOLFIRI, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique en progression pendant ou après traitement par bévacizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine.	Oui (Non inscrit T2A)
AVASTIN (bevacizumab**) <i>Roche</i>	Non anti-VEGF	Bevacizumab en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, est indiqué chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique en deuxième ligne de traitement.	20/04/2016 (Réévaluation)	Important	La Commission considère qu'AVASTIN, associé à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 2ème ligne du cancer colorectal métastatique incluant les anti EGFR.	Oui
ZALTRAP (aflibercept) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non anti-VEGF	ZALTRAP en association à la chimiothérapie FOLFIRI est indiqué chez les adultes atteints d'un CCRm résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine.	24/07/2013 (Inscription)	Important	ZALTRAP en association à la chimiothérapie irinotecan/5 fluorouracile/acide folinique (FOLFIRI) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de BRAFTOVI (encorafenib) sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Le laboratoire a indiqué les éléments ci-dessous :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	
Belgique	En cours	
Espagne	En cours	AMM
Italie	En cours	AMM

Etats-Unis : Une AMM a été délivrée aux Etats-Unis le 08 avril 2020 dans l'indication suivante :
« BRAFTOVI is a kinase inhibitor indicated in combination with cetuximab, for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC) with a BRAF V600E mutation, as detected by an FDA-approved test, after prior therapy. »

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de BRAFTOVI (encorafenib) dans l'indication concernée repose sur les résultats de l'étude BEACON de phase III randomisée, en ouvert ayant comparé la combinaison encorafenib + cetuximab associée ou non à l'ajout du binimetinib (MEK-i) à un groupe comparateur (irinotecan + cetuximab ou FOLFIRI + cetuximab selon le choix de l'investigateur) chez les patients atteints de CCR métastatique avec mutation BRAF V600E et ayant progressé après un traitement systémique.

La triple association encorafenib + cetuximab + binimetinib n'ayant pas été retenue pour l'octroi de l'AMM, les données relatives à ce groupe de traitement seront présentées uniquement à titre informatif.

07.1 Efficacité

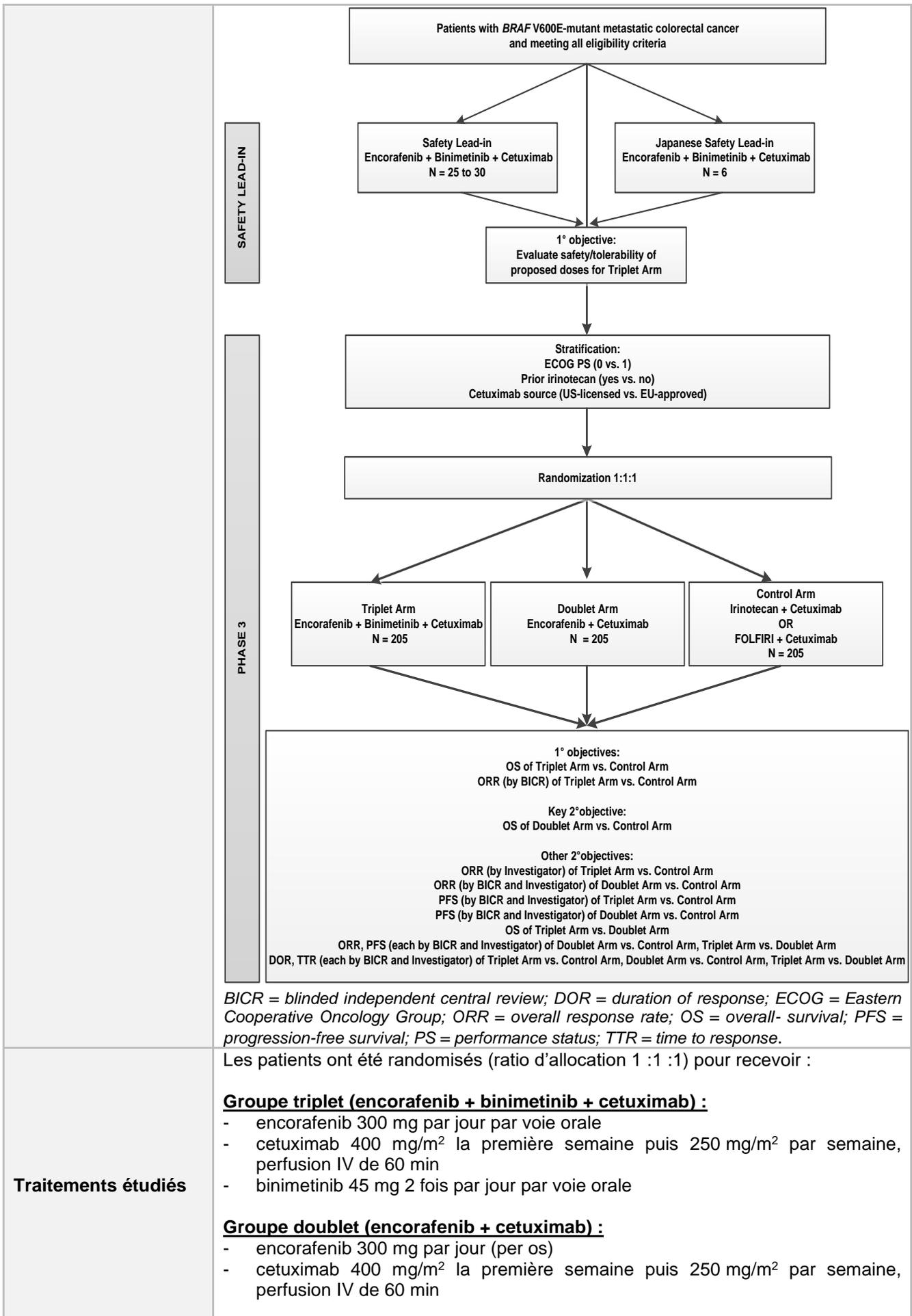
7.1.1 Etude de phase III BEACON

Référence	Kopetz S. et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med 2019; 381:1632-1643.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02928224
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité d'encorafenib associé au cetuximab (\pm binimetinib) en comparaison à l'association irinotecan + cetuximab ou FOLFIRI + cetuximab en termes d'efficacité et de tolérance chez les patients atteints d'un CCRm avec une mutation BRAF V600E et ayant progressé après un traitement systémique.
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, en 3 groupes parallèles, comparative versus irinotecan/cetuximab ou FOLFIRI/cetuximab. Groupe triplet : encorafenib + cetuximab + binimetinib Groupe doublet : encorafenib + cetuximab Groupe contrôle : irinotecan/cetuximab ou FOLFIRI/cetuximab Les critères de stratification à la randomisation étaient : <ul style="list-style-type: none">• Score ECOG PS à l'inclusion : 0 versus 1• Prise antérieure d'irinotecan : oui versus non• Origine du cetuximab : US versus EU¹⁶
Date et durée de l'étude	Début du recrutement dans la phase <i>Safety Lead-In</i> (1 ^{er} patient inclus) : 9 octobre 2016 Premier patient randomisé dans l'étude de phase 3 : 4 mai 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 11 février 2019 Etude conduite dans 221 centres dans 28 pays (dont 9 centres en France ayant inclus 25 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Âge \geq 18 ans- ECOG de 0 ou 1- Diagnostic de CCRm histologiquement ou cytologiquement confirmé- Mutation BRAF V600E sur le tissu tumoral, déterminée selon un test préalable au screening ou par le laboratoire central (en décembre 2018, la confirmation du statut mutationnel par test central a été rendu obligatoire pour l'inclusion)- Eligibilité à recevoir le cetuximab selon l'indication autorisée localement, en fonction en particulier du statut RAS- Progression de la maladie après 1 ou 2 traitements en situation métastatique¹⁷.- Preuve d'une maladie mesurable, ou non-mesurable mais évaluable selon les critères RECIST v 1.1- Fonction normale de la moelle osseuse caractérisée par les éléments suivants lors de l'inclusion :<ul style="list-style-type: none">o Nombre absolu de neutrophiles (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9 / L$;o Plaquettes $\geq 100 \times 10^9 / L$;o Hémoglobine $\geq 9,0 g / dL$.- Fonction rénale normale caractérisée par une créatinine sérique $\leq 1,5 \times$ limite supérieure de la normale (LSN), ou calculée par la formule de Cockcroft-Gault, ou une clairance de la créatinine directement mesurée $\geq 50 ml / min$ lors de l'inclusion- Fonction hépatique normale caractérisée par les éléments suivants lors de l'inclusion :<ul style="list-style-type: none">o Bilirubine sérique totale $\leq 1,5 \times$ LSN et $< 2 mg / dL$

¹⁶ En accord avec la FDA, la randomisation a été stratifiée en fonction de l'origine du cetuximab en raison d'une différence d'exposition mentionnée dans le RCP US d'ERBITUX (cetuximab) : le cetuximab d'origine US entraîne une exposition environ 22% supérieure à l'exposition du cetuximab d'origine EU

¹⁷ La proportion de patients en 3^e ligne métastatique (ayant progressé après 2 traitements distincts) était limitée à 35 % de la population totale randomisée pour garantir la transposabilité des résultats de l'étude.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Alanine aminotransférase (ALAT) et / ou aspartate aminotransférase (ASAT) $\leq 2,5 \times$ LSN, ou $\leq 5 \times$ LSN en présence de métastases hépatiques - Fonction cardiaque normale caractérisée par les éléments suivants lors de l'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> ○ Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $\geq 50 \%$, déterminée par un scan MUGA ou ECHO ; - Une moyenne de trois mesures de l'intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque à l'aide de la formule de Fredericia (QTcF) ≤ 480 msec
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement préalable avec tout inhibiteur de la kinase RAF, inhibiteur de MEK, cetuximab, panitumumab ou autres inhibiteurs d'EGFR - Hypersensibilité ou toxicité antérieure à l'irinotecan - Métastases cérébrales symptomatiques - Maladie leptoméningée - Antécédents ou preuves actuelles d'occlusion de la veine rétinienne (RVO) ou facteurs de risque actuels de RVO - Traitement avec l'un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Chimiothérapie cyclique, suivie pendant une période plus courte que la durée normale du cycle, administrée avant de commencer le traitement de l'étude, ○ Traitement biologique, à l'exception du bevacizumab ou de l'aflibercept, administré avant le début du traitement de l'étude ○ Traitement par bevacizumab ou aflibercept ≤ 3 semaines avant le début du traitement de l'étude ○ Radiothérapie ciblant $> 30 \%$ de la moelle osseuse - Toxicité résiduelle \geq grade 2 pour n'importe quel traitement anticancéreux antérieur, à l'exception de l'alopecie de grade 2 ou de la neuropathie de grade 2
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Après inclusion, les patients entraient dans la cohorte <i>Safety Lead-In</i> dans laquelle la tolérance du triplet encorafenib + cetuximab + binimetinib a été évaluée. A l'issue de cette phase, les patients étaient randomisés dans un des trois groupes de traitement (début de la phase III à proprement parler).</p>



	<p><u>Groupe comparateur :</u> irinotecan + cetuximab</p> <ul style="list-style-type: none"> - irinotecan 180 mg/m², perfusion IV de 90 min, 2 fois par cycle soit à J1 et J15 - cetuximab 400 mg/m² la première semaine puis 250 mg/m² par semaine, perfusion IV de 60 min - <p>ou :</p> <p>irinotecan + acide folinique + 5-FU (FOLFIRI) + cetuximab</p> <ul style="list-style-type: none"> - irinotecan 180 mg/m², perfusion IV de 90 min, 2 fois par cycle (J1 et J15) - acide folinique 400 mg/m², perfusion IV de 120 min, 2 fois par cycle (J1 et J15) - 5-FU 400 mg/m² en bolus (ne pas dépasser 15 min 2 fois par cycle soit à J1 et J15), puis 1200 mg/m²/jour pendant 2 jours (total 2400 mg/m² sur 46-48 heures) en perfusion continue - cetuximab 400 mg/m² la première semaine puis 250 mg/m² par semaine, perfusion IV de 60 min <p><u>Durée du traitement :</u> jusqu'à progression de la maladie telle que définie par RECIST v1.1 ou toxicité inacceptable</p> <p><u>Traitements concomitants :</u> Les prémédications pour les perfusions de cetuximab de routine peuvent avoir été utilisées conformément à l'AMM et aux normes nationales et / ou institutionnelles, mais étaient de préférence basées sur une association d'un antagoniste H1 et de dexaméthasone (10 mg en IV).</p>
<p>Critères de jugement principaux</p>	<p><u>Taux de réponse objective (ORR) dans le groupe triplet vs contrôle évaluée par BICR (comité indépendant de revue centralisée en aveugle)</u> analysé selon les critères RECIST v1.1 sur la population d'évaluation de l'efficacité de la réponse de la phase 3 (cf. Populations d'analyse) et définie par le cumul des réponses complètes et réponses partielles.</p> <p><u>Survie globale (SG) dans le groupe triplet vs contrôle</u> définie comme le temps entre la randomisation et le décès du patient, quelle que soit la cause du décès et analysée sur la population ITT.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>SG dans le groupe doublet vs contrôle</u> 2. <u>ORR dans le groupe doublet vs contrôle évalué par BICR selon les critères RECIST v1.1</u> 3. <u>Survie sans progression (SSP) dans le groupe triplet vs contrôle évaluée par BICR et définie comme le délai entre la randomisation et la progression de la maladie la plus ancienne documentée ou le décès dû à une cause quelconque.</u> 4. <u>SSP dans le groupe doublet vs contrôle évaluée par BICR.</u> <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</u> Au total, 11 critères de jugements secondaires ont été définis dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - SG dans le groupe triplet vs doublet - ORR dans le groupe triplet vs doublet, évalué par l'investigateur et par BICR d'après les critères RECIST v1.1 - SSP dans le groupe triplet vs doublet, évaluée par l'investigateur et par BICR - Durée de réponse définie comme le temps écoulé entre la première preuve radiographique de réponse et la progression documentée de la maladie ou le décès chez les répondants. - Temps de réponse défini comme le temps écoulé entre la randomisation et la première preuve radiographique de réponse - Qualité de vie évaluée par les échelles EORTC QLQ-C30, FACT-C, EQ-5D-5L et PGIC
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Etant donné qu'un plus grand nombre d'événements de SG entre le groupe doublet et le groupe contrôle était requis pour détecter un effet par rapport à la comparaison entre le groupe triplet et le groupe contrôle, le nombre de patients requis pour la phase 3 randomisée de l'étude a été déterminé en fonction du critère de jugement secondaire hiérarchisé suivant : la SG du groupe doublet par rapport au groupe contrôle.</p>

	<p>Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 2,1 mois entre le groupe doublet et le groupe contrôle, la valeur attendue dans le groupe contrôle étant de 5 mois et celle dans le groupe traité de 7,1 mois (HR=0,70), avec une puissance d'environ 90% et un risque alpha unilatéral de 0,025, et supposant que l'inclusion dans la partie randomisée de la phase 3 de l'étude a augmenté sur une période de temps avant d'atteindre un maximum de 25 patients par mois (pour une durée d'inclusion d'environ 25 mois) et de 5 % de perdus de vue, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 615 pour atteindre 338 décès.</p>																		
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Populations d'analyse pour la partie randomisée de la phase 3 de l'étude :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - population ITT (ou FAS) : tous les patients randomisés (population utilisée pour les analyses de la SG et de la SSP) - population d'évaluation de l'efficacité de la réponse de la Phase 3 (Phase 3 Response Efficacy Set) : les 330 premiers patients randomisés et tout patient supplémentaire randomisé le même jour que le 330ème patient randomisé (population utilisée pour les analyses de l'ORR) - population de tolérance : tous les patients qui ont reçu au moins une dose de médicament à l'étude <p><u>Analyse des multiples critères de jugement principaux</u> (SG et ORR du groupe triplet vs contrôle).</p> <p>Le risque α global de 0,025 (unilatéral) pour les deux critères de jugement principaux a été contrôlé en utilisant une procédure dite de « fallback » : un risque α de 0,005 a été assigné à la comparaison ORR du groupe triplet vs contrôle. Le risque α de 0,020 restant a été assigné à la comparaison SG du groupe Triplet vs Contrôle. Vu que la p-valeur de la comparaison ORR du groupe triplet vs contrôle est < 0,005 lors de l'analyse principale (date de clôture des données en février 2019), alors il a été assigné un risque α de 0,025 à la comparaison SG du groupe triplet vs contrôle. En cas de significativité de la SG du groupe triplet vs contrôle, les critères secondaires pouvaient être analysés.</p> <p>A noter que des conditions relatives à une durée minimale de suivi étaient requises au protocole pour effectuer les analyses de l'ORR.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés</u></p> <p>Pour contrôler le risque α global des critères secondaires, une procédure utilisant des tests hiérarchisés a été utilisée : si la SG du groupe triplet vs contrôle se révélait significative lors de l'analyse principale, les tests suivants étaient ensuite effectués séquentiellement, chacun au même risque α total que celui attribué à la comparaison de la SG du groupe triplet vs contrôle dans l'ordre suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. SG du groupe doublet vs contrôle 2. ORR du groupe doublet vs contrôle 3. SSP du groupe triplet vs contrôle 4. SSP du groupe doublet vs contrôle <p>Les valeurs de p critiques ont été calculées en utilisant les fonctions de dépense Lan-DeMets, qui approximent les limites de calcul avec O'Brien-Fleming, basées sur le nombre d'événements observés à la date de clôture des données.</p> <p>Tableau 1: Résumé des tests hiérarchisés des critères de jugement d'efficacité</p> <table border="1" data-bbox="454 1697 1444 1982"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Primaire / Secondaire</th> <th>Critère de jugement</th> <th rowspan="2">Critère de significativité (Valeur de p^a)</th> </tr> <tr> <th>Critère</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Primaire</td> <td>ORR Triplet vs. Contrôle</td> <td>0,005</td> </tr> <tr> <td>SG Triplet vs. Contrôle</td> <td>0,0102</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Secondaires hiérarchisés</td> <td>SG Doublet vs. Contrôle</td> <td>0,0042</td> </tr> <tr> <td>ORR Doublet vs. Contrôle</td> <td>0,025</td> </tr> <tr> <td>PFS Triplet vs. Contrôle</td> <td>0,0112</td> </tr> <tr> <td>PFS Doublet vs. Contrôle</td> <td>0,0117</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Toutes les valeurs de p fournies ici sont unilatérales.</p>	Primaire / Secondaire	Critère de jugement	Critère de significativité (Valeur de p ^a)	Critère	Primaire	ORR Triplet vs. Contrôle	0,005	SG Triplet vs. Contrôle	0,0102	Secondaires hiérarchisés	SG Doublet vs. Contrôle	0,0042	ORR Doublet vs. Contrôle	0,025	PFS Triplet vs. Contrôle	0,0112	PFS Doublet vs. Contrôle	0,0117
Primaire / Secondaire	Critère de jugement		Critère de significativité (Valeur de p ^a)																
	Critère																		
Primaire	ORR Triplet vs. Contrôle	0,005																	
	SG Triplet vs. Contrôle	0,0102																	
Secondaires hiérarchisés	SG Doublet vs. Contrôle	0,0042																	
	ORR Doublet vs. Contrôle	0,025																	
	PFS Triplet vs. Contrôle	0,0112																	
	PFS Doublet vs. Contrôle	0,0117																	

Analyses intermédiaires

Des analyses intermédiaires étaient prévues au protocole pour les analyses de la SG avec contrôle de l'inflation du risque alpha en utilisant les fonctions de dépense Lan-DeMets.

Analyses exploratoires en sous-groupes

Plus de 15 analyses en sous-groupes étaient prévues au protocole sans contrôle de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests

Analyse de suivi

Une analyse de suivi à valeur descriptive de la SG du groupe triplet versus doublet était prévue au protocole.

Principaux amendements au protocole

Amendement 5 (10 octobre 2018 à la demande des autorités réglementaire françaises) : ajout de l'ORR en critère de jugement principal en plus de la SG (ceci dans le but de permettre l'obtention d'une AMM et d'un accès au médicament le plus rapidement possible) et ajout de la SSP en critère de jugement secondaire.

Résultats :

Bien que le traitement triplet (encorafenib + binimetinib + cetuximab) ne fasse pas l'objet du présent avis (non retenu dans l'indication AMM), les résultats sont présentés à titre informatif en raison de la hiérarchisation des tests prévue au protocole.

► Effectifs

Au total, 665 patients ont été randomisés dans la phase 3 randomisée de l'étude :
224 patients dans le groupe triplet (encorafenib + binimetinib + cetuximab)
220 patients dans le groupe doublet (encorafenib + cetuximab) et
221 patients dans le groupe comparateur (FOLFIRI + cetuximab OU irinotecan + cetuximab).

La population d'évaluation de l'efficacité de la réponse (utilisée pour les analyses de l'ORR) était constituée de 331 (50%) patients dont 111 patients dans le groupe triplet, 113 patients dans le groupe doublet et 107 patients dans le groupe contrôle.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'étude comprenait 53 % de femmes, la proportion la plus élevée étant retrouvée dans le groupe contrôle (58 %) et une proportion un peu moins importante dans le groupe doublet (48%). L'âge médian était de 61 ans. La majorité des patients étaient caucasiens (83 %), avec une proportion plus élevée de patients asiatiques dans le groupe contrôle (18 %) que dans les groupes triplet et doublet (9 % et 11 %, respectivement).

Tous les patients (100%) avaient un CCR métastatique (stade IV) et la mutation BRAF V600E a été détectée par un laboratoire centralisé chez 92,5% des patients de l'étude. La tumeur primaire était majoritairement située au niveau du côlon droit (53%) ou gauche (35%). Au moins 3 sites métastatiques étaient retrouvés chez 47% des patients, et 61,1% avaient des métastases au niveau du foie. Une majorité de patients (69%) avait une tumeur sans instabilité microsatellitaire (MSS). Concernant la proportion de patients ayant un score MSI élevé, il faut noter une répartition non équivalente entre les groupes expérimentaux et le groupe comparateur (9,8% et 8,6% dans les groupes triplets et doublet et 5,4% dans le groupe comparateur). Deux tiers (66%) des patients ont été inclus dans l'étude en 2^{ème} ligne de traitement et un tiers (34%) en 3^{ème} ligne. La moitié des patients (52 %) avaient précédemment reçu de l'irinotécan et 64 % du bévacicumab.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion de l'étude BEACON (ITT)

	Groupe triplet N = 224	Groupe doublet N = 220	Groupe contrôle N = 221	Total N = 665
Sexe, n (%)				
Masculin	105 (46,9)	115 (52,3)	94 (42,5)	314 (47,2)
Féminin	119 (53,1)	105 (47,7)	127 (57,5)	351 (52,8)
Age, (ans)				
Moyenne (Ecart-type)	59,5 (11,65)	60,2 (11,65)	58,4 (12,07)	59,3 (11,80)
Médiane	62	61	60	61
Min, Max	26-85	30-91	27-91	26-91
Ethnie, n (%)				
Asie	20 (8,9)	25 (11,4)	39 (17,6)	84 (12,6)
Caucasien	195 (87,1)	183 (83,2)	172 (77,8)	550 (82,7)
Afro-américain	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,3)
Autre	3 (1,3)	4 (1,8)	3 (1,4)	9 (1,4)
Non renseigné pour des raisons confidentielles	4 (1,8)	8 (3,6)	7 (3,2)	19 (2,9)
ECOG à l'inclusion, n (%)				
0	116 (51,8)	112 (50,9)	108 (48,9)	336 (50,5)
1	108 (48,2)	104 (47,3)	113 (51,1)	325 (48,9)
2	0 (0,0)	4 (1,8)	0 (0,0)	4 (0,6)
Localisation de la tumeur primitive, n (%)				
Colon gauche	79 (35,3)	83 (37,7)	68 (30,8)	230 (34,6)
Colon droit	126 (56,3)	110 (50,0)	119 (53,8)	355 (53,4)
Colon droit et gauche	8 (3,6)	11 (5,0)	22 (10,0)	41 (6,2)
Inconnue	11 (4,9)	16 (7,3)	12 (5,4)	39 (5,9)
Sites des métastases, n (%)				
Foie	144 (64,3)	134 (60,9)	128 (57,9)	406 (61,1)
Poumons	86 (38,4)	83 (37,7)	86 (38,9)	255 (38,3)
Ganglions lymphatiques	86 (38,4)	82 (37,3)	88 (39,8)	256 (38,5)
Péritoine	77 (34,4)	97 (44,1)	93 (42,1)	267 (40,2)
Statut BRAF V600E (Centralisé), n (%)				
Mutation détectée	213 (95,1)	201 (91,4)	201 (91,0)	615 (92,5)
Pas de mutation détectée	2 (0,9)	3 (1,4)	5 (2,3)	10 (1,5)
Aucune cellule néoplasique dans les tissus	1 (0,4)	1 (0,5)	3 (1,4)	5 (0,8)
Indéterminé	8 (3,6)	11 (5,0)	9 (4,1)	28 (4,2)
Donnée manquante	0 (0,0)	4 (1,8)	3 (1,4)	7 (1,1)
Statut RAS (Centralisé), n (%)				
Mutation détectée	1 (0,4)	1 (0,5)	5 (2,3)	7 (1,1)
Pas de mutation détectée	212 (94,6)	201 (91,4)	200 (90,5)	613 (92,2)
Indéterminé	7 (3,1)	7 (3,2)	4 (1,8)	18 (2,7)
Donnée manquante	4 (1,8)	11 (5,0)	12 (5,4)	27 (4,1)
Statut MRR^a (PCR), n (%)				
MSI-élevé	22 (9,8)	19 (8,6)	12 (5,4)	53 (8,0)
MSI-bas	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,3)
MSS	153 (68,3)	157 (71,4)	147 (66,5)	457 (68,7)
Non évaluable	15 (6,7)	16 (7,3)	10 (4,5)	41 (6,2)
Donnée manquante	34 (15,2)	27 (12,3)	51 (23,1)	112 (16,8)
ACE^b à l'inclusion, n (%)				
> 5 µg/L	179 (79,9)	153 (69,5)	178 (80,5)	510 (76,7)
≤ 5 µg/L	45 (20,1)	67 (30,5)	42 (19,0)	154 (23,2)
Donnée manquante	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,2)
CRP à l'inclusion, n (%)				
> 0.01 g/L	95 (42,4)	79 (35,9)	90 (40,7)	264 (39,7)
≤ 0.01 g/L	121 (54,0)	139 (63,2)	126 (57,0)	386 (58,0)
Donnée manquante	8 (3,6)	2 (0,9)	5 (2,3)	15 (2,3)
Résection de la tumeur primitive, n (%)				
Complètement réséquée	133 (59,4)	123 (55,9)	122 (55,2)	378 (56,8)
Partiellement réséquée / non réséquée	91 (40,6)	97 (44,1)	99 (44,8)	287 (43,2)
Nombre de lignes systémiques antérieures au stade métastatique, n (%)				
1	146 (65,2)	146 (66,4)	145 (65,6)	437 (65,7)
2	77 (34,4)	74 (33,6)	75 (33,9)	226 (34,0)
>2	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (0,3)
Principaux traitements antérieurs anticancéreux, n (%)				
oxaliplatine	199 (88,8)	210 (95,5)	201 (91,0)	610 (91,7)
fluoro-uracile	182 (81,3)	193 (87,7)	188 (85,1)	563 (84,7)
bevacizumab	137 (61,2)	144 (65,5)	144 (65,2)	425 (63,9)
irinotecan	116 (51,8)	114 (51,8)	117 (52,9)	347 (52,2)

► Critères de jugement principaux (ORR et SG du groupe triplet versus contrôle)

Pour rappel, bien que les critères de jugement principaux ne concernent que le traitement triplet, les résultats sont présentés à titre informatif dans le cadre de la hiérarchisation des tests prévue au protocole.

- ORR évalué par le BICR du groupe triplet vs groupe contrôle (population d'évaluation de l'efficacité de la réponse de la phase 3, N = 331)

A la date de l'analyse principale (11 février 2019), après un suivi médian de 8,6 mois, l'ORR était de 26,1 % (IC_{95%} [18,2 ; 35,3]) dans le groupe triplet versus 1,9 % (IC_{95%} [0,2 ; 6,6]) dans le groupe contrôle, soit une différence statistiquement significative de 24,2% en faveur du groupe triplet ($p < 0,0001$, test unilatéral, inférieur au seuil prédéfini de 0,005).

Ces résultats ont principalement été portés par des réponses partielles au traitement. Une réponse complète (CR) confirmée par BICR a été observée chez 3,6 % des patients du groupe triplet et 0 % des patients du groupe contrôle.

- SG du groupe triplet vs groupe contrôle (population ITT, N = 665)

A la date de l'analyse principale (11 février 2019), après un suivi médian de 8,6 mois, la médiane de survie globale a été de 9,0 mois dans le groupe triplet versus 5,4 mois dans le groupe contrôle, soit une différence de +3,6 mois en faveur du groupe triplet ; (HR=0,52 ; IC95% : [0,39 ; 0,70] ; $p < 0,0001$, test unilatéral, inférieur au seuil prédéfini de 0,0102).

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Compte tenu de la significativité des résultats sur les deux critères de jugement principaux, la séquence hiérarchique prévue au protocole pouvait être poursuivie par l'analyse des critères de jugement secondaire hiérarchisés.

1. Analyses de la SG du groupe doublet versus contrôle (population ITT)

Les résultats présentés dans le tableau ci-dessous sont ceux de l'analyse principale (11 février 2019) réalisée après un suivi médian de 8,6 mois.

Tableau 3 : Résultats sur la SG du groupe doublet versus contrôle (critère de jugement secondaire hiérarchisé, analyse principale au 11 février 2019) - étude BEACON

SG (population ITT) N = 665		
	Groupe doublet n = 220	Groupe contrôle n = 221
Patients décédés, n (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Médiane de SG, mois [IC95%]	8,4 [7,5 ; 11,0]	5,4 [4,8 ; 6,6]
Différence de SG	+ 3,0 mois	
Hazard Ratio [IC95%]; p (unilateral, seuil de significativité : 0,0042)	HR=0,60, IC95% [0,45 ; 0,79] ; p=0,0002	

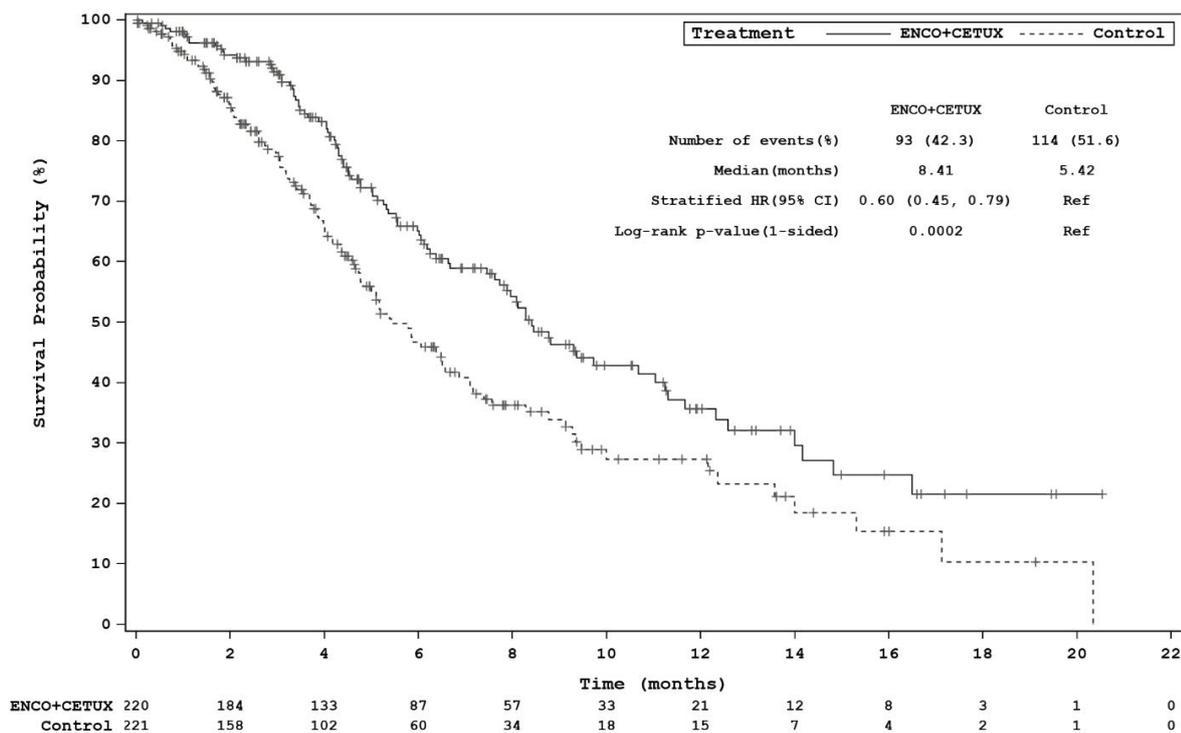


Figure 1 : Représentation de la SG par une courbe de Kaplan-Meier groupe doublet vs groupe contrôle (Phase 3 randomisée population ITT) – analyse principale (11 février 2019)

Ces résultats significatifs en faveur du groupe doublet ont permis la poursuite des analyses selon la séquence hiérarchique.

Analyse finale exploratoire de la SG (date de clôture des données du 15 août 2019)

Après 6 mois de suivi supplémentaire soit un suivi médian de 14,7 mois, à la date de clôture des données du 15 août 2019, la médiane de SG a été de 9,3 mois (IC95% : [8,1 ; 11,3]) dans le groupe doublet versus 5,9 mois (IC95% : [5,1 ; 7,1]) dans le groupe contrôle, soit une différence de +3,4 mois ; HR=0,61 ; IC95% : [0,48 ; 0,77]. Ces résultats descriptifs ont été du même ordre que ceux de l'analyse principale.

Analyse exploratoire de suivi de la SG

Une analyse de suivi exploratoire de la SG a été réalisée le 5 mai 2020. Ses résultats descriptifs ont été du même ordre que ceux de l'analyse principale.

Analyses exploratoires en sous-groupes

Les résultats exploratoires des analyses en sous-groupes de la SG sont présentés en annexe à titre descriptif.

2. Analyses de l'ORR évalué par BIRC du groupe doublet versus contrôle

Analyse principale sur la population d'évaluation de l'efficacité de la réponse de la phase 3, N = 331)

Les résultats présentés dans le tableau ci-dessous sont ceux de l'analyse principale (11 février 2019) réalisée après un suivi médian de 8,6 mois.

Tableau 4 : Résultats sur l'ORR évalué par BICR du groupe doublet versus contrôle (critère de jugement secondaire hiérarchisé, analyse principale au 11 février 2019) - étude BEACON

ORR (population d'évaluation de l'efficacité de la réponse de la phase 3)		
N = 331		
	Groupe doublet n = 113	Groupe contrôle n = 107
Réponse complète, n (%)	6 (5,3)	0 (0)
Réponse partielle, n (%)	17 (15,0)	2 (1,9)
Maladie stable, n (%)	57 (50,4)	26 (24,3)
Maladie progressive, n (%)	8 (7,1)	36 (33,6)
Non-CR/Non-PD ^b , n (%)	4 (3,5)	5 (4,7)
Non évaluable, n (%)	21 (18,6)	38 (35,5)
Preuve de progression de la maladie ou d'EI	19 (16,8)	17 (15,9)
Informations insuffisantes pour évaluer la réponse	2 (1,8)	21 (19,6)
ORR = CR+PR, n (%) [IC_{95%}]	23 (20,4) [13,4 ; 29,0]	2 (1,9) [0,2 ; 6,6]
Différence absolue d'ORR, % p (test unilatéral, seuil de significativité : 0,025)	18,5 % p<0,0001	

Ces résultats significatifs en faveur du groupe doublet ont permis la poursuite des analyses selon la séquence hiérarchique.

Analyse finale exploratoire sur la population ITT (date de clôture des données du 15 août 2019)

L'analyse finale de l'ORR a pu être réalisée sur la population ITT en raison de la durée de suivi de l'ensemble des patients suffisante selon ce qui était prévu au protocole.

Après un suivi supplémentaire de 6 mois, l'ORR évalué par BICR sur la population ITT lors de l'analyse au 15 août 2019 a été de 19,5 % (IC95% : [14,5 ; 25,4]) dans le groupe doublet et de 1,8 % (IC95% : [0,5 ; 4,6]) dans le groupe contrôle. Ces résultats descriptifs ont été du même ordre que ceux de l'analyse principale.

3. Analyse de la SSP évaluée par BICR du groupe triplet versus contrôle (population ITT)

A la date de l'analyse principale (11 février 2019), il y avait un total de 118 (52,7 %) événements de SSP dans le groupe triplet et de 128 (57,9 %) dans le groupe contrôle.

La médiane de SSP de 4,3 mois (IC95% [4,1 ; 5,2]) dans le groupe triplet versus 1,5 mois (IC95% [1,5 ; 1,7]) dans le groupe contrôle, soit une différence statistiquement significative de +2,8 mois en faveur du groupe triplet (HR=0,38 ; IC95% : [0,29 ; 0,49]) ; p<0,0001, test unilatéral, inférieur au seuil prédéfini de 0,0112).

Ces résultats significatifs en faveur du groupe triplet ont permis la poursuite des analyses selon la séquence hiérarchique.

4. Analyse de la SSP évaluée par BICR du groupe doublet versus contrôle (population ITT)

Les résultats présentés dans le tableau ci-dessous sont ceux de l'analyse principale (11 février 2019) réalisée après un suivi médian de 8,6 mois.

Tableau 5 : Résultats sur la SSP évaluée par BICR du groupe doublet versus contrôle (critère de jugement secondaire hiérarchisé, analyse principale au 11 février 2019) - étude BEACON

SSP (population ITT)		
N = 665		
	Groupe doublet n = 220	Groupe comparateur n = 221
Patients avec événements (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Décès	23 (10,5)	27 (12,2)
Progression de la maladie	110 (50,0)	101 (45,7)

Médiane de SSP ; IC95%	4,2 mois ; [3,7 ; 5,4]	1,5 mois ; [1,5 ; 1,7]
Différence de médiane de SSP	2,7 mois	
Hazard Ratio [IC95%] ; p (unilateral, seuil prédéfini de 0,0117)	0,40 (0,31 ; 0,52) ; p< 0,0001	

► Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires

- SG du groupe triplet vs groupe doublet (population ITT, N = 665) – Analyse exploratoire

A la date de l'analyse finale exploratoire (15 août 2019), il n'a pas été suggéré de différence en termes de médianes de SG entre les groupes triplet et doublet (elle a été de 9,26 mois dans le groupe triplet versus 9,30 mois dans le groupe doublet).

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée au cours de l'étude BEACON sur la population ITT à l'aide des questionnaires EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire for Cancer Patients*), FACT-C (*Functional Assessment of Cancer Therapy - Colon Cancer*), EQ-5D-5L (*EuroQol-5D-5L*) et PGIC (*Patient Global Impression of Change*).

La qualité de vie a fait partie des critères de jugement secondaires exploratoires sans contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests. Dans ce contexte, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude clinique BEACON

L'AMM ayant été accordée au doublet encorafenib associé au cetuximab (groupe doublet), la description du chapitre tolérance porte uniquement sur ce groupe ainsi que le groupe comparateur de l'étude : chimiothérapie + cetuximab.

L'évaluation de la tolérance a porté sur la population des patients randomisées ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 409 patients (216 dans le groupe doublet et 193 dans le groupe comparateur). La durée médiane d'exposition au traitement a été de 14 semaines (soit 3,2 mois) dans le groupe doublet et de 6 semaines (soit 1,4 mois) dans le groupe contrôle. L'ensemble des résultats présentés ci-dessous, concerne uniquement les données rapportées à la date de clôture des données de février 2019 (analyse principale).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins événement indésirable (EI) a été comparable dans les deux groupes : 98 % dans le groupe doublet vs 97 % dans le groupe comparateur.

Les arrêts de traitement pour EI ont concerné 12 % des patients du groupe doublet et 17 % des patients du groupe contrôle. Les EI ayant entraînés l'arrêt du traitement chez au moins 2 patients du groupe doublet ont été l'obstruction intestinale (2 patients), la réaction liée à la perfusion (2 patients) et l'insuffisance rénale aiguë (2 patients).

L'incidence des EI de grades ≥ 3 a été de 50 % dans le groupe doublet et de 61 % dans le groupe contrôle. Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquemment rapportés dans le groupe doublet ont été l'anémie (4,6 % versus 6,2 % dans le groupe contrôle) et l'obstruction intestinale (4,2 % versus 2,6 % dans le groupe comparateur). Le pourcentage de patients ayant présenté des événements de grades 3/4 (sévères / menaçant le pronostic vital) a été de 46,3% dans le groupe doublet et de 55,4% dans le groupe comparateur.

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EI grave a été 32,9 % dans le groupe doublet et de 36,8 % dans le groupe comparateur.

Les EI les plus fréquemment rapportés (> 20 % des patients dans l'un des deux groupes) ont été (groupe doublet versus contrôle) :

- des événements gastro-intestinaux avec en particulier la diarrhée (33% versus 48% pour la diarrhée),
- des dermatites acnéiformes (29% versus 39%),
- des stomatites (6% versus 23%),
- des neutropénies / baisse des polynucléaires neutrophiles (1% versus 30%).

Les autres EI les plus fréquemment rapportés (> 20% des patients dans l'un des deux groupes) ont été respectivement dans le groupe doublet vs groupe comparateur : la fatigue/l'asthénie (51% vs 53%), les nausées (34% et 42%), la diminution de l'appétit (27% dans les 2 groupes), les vomissements (21% et 29%) et les douleurs abdominales (23% et 25%).

EI d'intérêts particuliers

Les EI graves d'intérêt particulier pour l'encorafenib les plus fréquemment rapportés (> 10 % des patients) dans le groupe doublet ont été des éruptions cutanées (28 % versus 29 %), des hémorragies (19 % dont 2% de cas de grade ≥ 3 versus 9 %), une myopathie (14 % versus 3 %) et des anomalies du bilan hépatique (11 % versus 11 %).

Le tableau ci-dessous présente un résumé des événements indésirables d'intérêt particulier pour l'encorafenib.

Tableau 6 : Événements indésirables d'intérêt particulier - population de tolérance

EI d'intérêt particulier	Groupe doublet (ENCO+ CETUX) N = 216		Groupe contrôle N = 193	
	Tous les grades n (%)	Grade 3+ n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3+ n (%)
Tout EI d'intérêt particulier	130 (60,2)	26 (12,0)	97 (50,3)	9 (4,7)
Eruptions cutanées	61 (28,2)	1 (0,5)	56 (29,0)	4 (2,1)
Hémorragie	41 (19,0)	4 (1,9)	18 (9,3)	0 (0,0)
Myopathie	30 (13,9)	1 (0,5)	5 (2,6)	0 (0,0)
Anomalies du bilan hépatique	24 (11,1)	8 (3,7)	21 (10,9)	4 (2,1)
Tachycardie	12 (5,6)	5 (2,3)	5 (2,6)	0 (0,0)
Syndrome EPP	9 (4,2)	1 (0,5)	14 (7,3)	0 (0,0)
Insuffisance rénale aiguë	4 (1,9)	4 (1,9)	2 (1,0)	1 (0,5)
Carcinome épidermoïde cutané	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mélanomes	3 (1,4)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Défaillance hépatique	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Réactions indésirables cutanées sévères	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Photosensibilité	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Carcinome cutané non squameux (carcinomes basocellulaire)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

EPP = érythrodysesthésie palmo-plantaire

Des cas de cancers cutanés ont été rapportés au cours de l'étude uniquement dans le groupe doublet : 3 cas (1,4%) de mélanomes, 3 cas (1,4%) de carcinome épidermoïde cutané et 1 cas (0,5 %) de carcinome cutané non squameux (carcinomes basocellulaire), soit un total de 7 cas de cancers cutanés (3,2%). Les néoplasmes cutanés malins secondaires, y compris le carcinome épidermoïde cutané, le carcinome cutané non squameux (ou carcinome basocellulaire) et le nouveau mélanome primitif sont des effets de classe connus avec les inhibiteurs de BRAF.

A noter également un total de 31 cas (14%) de naevus mélanocytaires (plus communément appelés « grains de beauté ») ayant été rapporté dans le groupe doublet versus aucun cas dans le groupe comparateur.

Décès

Durant la phase 3 de l'étude, des EI entraînant le décès (de grade 5) sous traitement ont été rapportés chez 7 patients (3,2 %) (dont notamment 1 cas d'obstruction intestinale, 1 cas de

perforation intestinale et 1 cas d'hémorragie gastrointestinale) du groupe doublet et 8 patients (4,1 %) du groupe comparateur.

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

Tableau 7 : Récapitulatif des risques et informations manquantes issus du PGR version 2.0 du 26 mars 2020

Risques importants identifiés	- Néoplasmes cutanés secondaires (cuSCC) et nouveau mélanome primaire
Risques importants potentiels	- Allongement de l'espace QT - Maladies malignes non cutanées avec mutation du RAS - Surexposition due à l'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP450 3A4 (puissants ou modérés) - Surexposition chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère
Informations manquantes	- Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère

7.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet

7.3.4 Données issues du RCP

« La sécurité de l'encorafenib (300 mg pris oralement une fois par jour) en association au cetuximab (dosé conformément à son RCP) a été évaluée chez 216 patients atteints de cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, sur la base de l'étude de phase III ARRAY-818-302. Les effets indésirables les plus fréquents (> 25 %) rapportés dans cette population étaient les suivants : fatigue, nausées, diarrhée, dermatite acnéiforme, douleur abdominale, arthralgies/douleur musculosquelettique, baisse de l'appétit, rash et vomissement.

Le taux d'arrêt de tous les médicaments de l'étude dû à un effet indésirable était de 1,9 % chez les patients traités par encorafenib 300 mg en association au cetuximab. »

Les EI spécifiques ci-dessous et se rapportant à l'association encorafenib + cetuximab sont décrits dans la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP :

- Tumeurs cutanées
- Hémorragie
- Pancréatite
- Réactions cutanées
- Insuffisance rénale
- Anomalies biologiques hépatiques
- Affections gastro-intestinales
- Céphalée
- Fatigue

07.4 Données d'utilisation

Pour rappel, une ATU de cohorte avec protocole d'utilisation thérapeutique a été octroyée par l'ANSM le 02 juin 2020 dans l'indication suivante : « l'encorafenib est indiqué en association au cetuximab, dans le traitement de patients adultes atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant progressé après un ou deux traitement(s) antérieur(s) systémique(s) au stade métastatique et présentant un score ECOG 0 ou 1. »¹

En date du 21 août 2020, 23 patients étaient inclus dans cette ATU.

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée concernant ces patients inclus, le premier rapport de l'ATU étant prévu pour mars 2021.

07.5 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription de BRAFTOVI (encorafenib) en association au cetuximab, dans une extension d'indication en traitement de 2^{ème} ligne et plus du cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E. Celle-ci repose sur les résultats de l'étude BEACON de phase III de supériorité, randomisée, en ouvert ayant comparé la combinaison encorafenib + cetuximab associée ou non au binimetinib (MEK-i), à un groupe comparateur : irinotecan + cetuximab ou FOLFIRI + cetuximab (5-FU + irinotecan) chez les patients atteints de CCR métastatique avec mutation BRAF V600E et ayant progressé après un traitement systémique. La triple association encorafenib + cetuximab + binimetinib n'ayant pas été retenue pour l'octroi de l'AMM en raison d'une efficacité estimée équivalente à celle de la double association encorafenib + cetuximab et d'une toxicité plus importante⁵, les données relatives à ce groupe de traitement sont présentées uniquement à titre informatif considérant la séquence hiérarchique prévue au protocole de l'étude.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Au total, 665 patients ont été randomisés dans l'étude BEACON, dont 220 patients dans le groupe encorafenib + cetuximab (groupe doublet) et 221 dans le groupe contrôle. Les patients devaient être atteints d'un CCR métastatique exprimant la mutation BRAF V600E, avoir progressé après 1 ou 2 traitements antérieurs et ne pas avoir été déjà traités par des inhibiteurs RAF, des inhibiteurs MEK ou des inhibiteurs EGFR. Les patients ayant un score ECOG de 2 ou plus ne pouvaient pas être inclus dans l'étude. A noter également que les patients ayant un score MSI élevé (facteur de bon pronostic dans le cancer colorectal) pouvaient être inclus dans l'étude.

Les patients avaient un âge médian de 61 ans et étaient des femmes pour 48% d'entre eux dans le groupe doublet et 58% d'entre eux dans le groupe comparateur. Ils avaient à l'inclusion un score de performance ECOG de 0 (51%) ou 1 (49%). La mutation BRAF V600E a été confirmée chez 92,5% des patients de l'étude. Deux tiers (66%) des patients ont été inclus dans l'étude en 2^{ème} ligne de traitement et un tiers (34%) en 3^{ème} ligne. La moitié des patients (52 %) avaient précédemment reçu de l'irinotecan et 64 % du bévaccizumab. Moins de 10% des patients de l'étude avaient un score MSI élevé avec une répartition non équivalente en fonction des groupes de traitement : 9,8% et 8,6% dans les groupes triplets et doublet et 5,4% dans le groupe.

Les deux critères de jugement principaux concernaient la comparaison de la triple association (non concernée par le présent avis) au groupe comparateur. Les résultats statistiquement significatifs sur ces deux critères principaux ont permis de poursuivre la séquence hiérarchique par l'analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

L'analyse principale réalisée dans la population ITT a permis de démontrer la supériorité de l'association encorafenib + cetuximab par rapport au comparateur en termes de survie globale (SG, premier critère de jugement secondaire hiérarchisé). Après un suivi médian de 8,6 mois, la médiane de SG a été de 8,4 mois dans le groupe doublet versus 5,4 mois dans le groupe contrôle, soit un gain absolu de + 3 mois ; HR = 0,60 ; IC_{95%} [0,45 ; 0,79] ; p=0,0002.

La supériorité de l'association encorafenib + cetuximab par rapport au comparateur a également été démontrée en termes de taux de réponse objective évalué par un comité indépendant (ORR, deuxième critère de jugement secondaire hiérarchisé comprenant réponses complètes partielles). Lors de l'analyse principale dans la population ITT, l'ORR a été estimé à 20,4 % dans le groupe doublet versus 1,9 % dans le groupe contrôle, soit une différence statistiquement significative de + 18,5 points (p<0,0001). Enfin, en termes de survie sans progression évaluée par un comité indépendant (SSP, 4^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisé), un gain de + 2,7 mois en faveur du groupe doublet (4,2 mois versus 1,5 mois) a été démontré lors de l'analyse principale ; HR = 0,40 IC_{95%} [0,31 ; 0,52] ; p< 0,0001.

Dans cette étude, aucune conclusion ne peut être tirée des données de qualité de vie. Ce critère faisait partie des critères de jugement secondaires exploratoires n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests.

► Tolérance

Le profil de tolérance a été favorable au groupe doublet en comparaison au groupe comparateur en termes de fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) : 12 % versus 17 % respectivement et d'EI de grades ≥ 3 : 50 % versus 61 %, respectivement. L'obstruction intestinale a été un des EI de grades ≥ 3 et des EI conduisant à l'arrêt du traitement les plus fréquemment rapportés.

Un total de 7 cas de cancers cutanés a été notifié au cours de l'étude, uniquement dans le groupe doublet (3,2% versus 0%) : 3 cas de mélanomes, 3 cas de carcinome épidermoïde cutané et 1 cas de carcinome cutané non squameux (carcinomes basocellulaire). Les néoplasmes cutanés secondaires et nouveaux mélanomes primaires, effets de classe connus des inhibiteurs de BRAF, sont inscrits dans les risques importants identifiés du PGR de BRAFTOVI (encorafenib).

Des cas d'hémorragie ont également été rapportés plus fréquemment dans le groupe doublet (19 % versus 9%) dont 4 cas (2%) de grades ≥ 3 .

► Discussion

Il convient de noter les limites suivantes concernant la population de l'étude :

- l'hétérogénéité de la population de l'étude en termes de ligne de traitement et de nature des traitements antérieurs avec environ un tiers des patients n'ayant pas été antérieurement traités par bévacicumab et la moitié ayant été préalablement traités par irinotécan,
- la non-inclusion des patients ayant un score ECOG de 2 ou plus, catégorie de patients qui représente une part significative des patients de 2^{ème} et 3^{ème} ligne métastatique. Bien que l'AMM ne restreigne pas l'indication selon le score ECOG, l'absence de données chez ces patients constitue une limite à la transposabilité des résultats dans cette sous-population,
- la mutation BRAF V600E n'ayant pas été détectée chez la totalité des patients de l'étude (détectée par test centralisé chez 92,5% des patients de l'étude),
- un score MSI élevé, facteur de bon pronostic dans le cancer colorectal, n'ayant pas constitué un critère de stratification lors de la randomisation des patients, ce qui aurait permis d'éviter le déséquilibre observé entre la proportion de patients ayant un score MSI élevé dans les groupes triplet (9,8%) et doublet (8,6%) et celle dans le groupe comparateur (5,4%) qui s'avère être en faveur des groupes expérimentaux,

et également :

- le choix du traitement comparateur qui, au regard de l'absence de standard thérapeutique à ce stade de la stratégie est acceptable mais non optimal pour l'ensemble des patients inclus compte tenu de l'hétérogénéité de la population de l'étude. Notamment, au regard des recommandations actuelles, il aurait été souhaitable de pouvoir traiter par bévacicumab les patients de l'étude qui n'avaient pas déjà reçu du bévacicumab. Par ailleurs, l'administration du cetuximab dans la population de l'étude ne fait actuellement pas l'objet d'un consensus et reste donc discutable. Enfin, la Commission regrette l'absence de données d'efficacité et de stratification selon le choix du traitement comparateur,
- la toxicité rapportée en termes de cancers cutanés (7 cas, 3,2%) constituant un risque important du PGR et identifié uniquement dans le groupe doublet,
- l'absence de donnée robuste de qualité de vie à ce stade avancé de la maladie.

Au total, dans le traitement de 2^{ème} ligne et plus du cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, la double association encorafenib + cetuximab a permis un allongement cliniquement pertinent mais modeste de la survie globale (+3 mois) et une amélioration modeste de la survie sans progression (+2,7 mois) dans une étude de phase III menée en ouvert sur une population hétérogène ayant exclu les patients en mauvais état général (ECOG ≥ 2 , ce qui représente une limite en termes de transposabilité des résultats), avec un profil général de tolérance favorable malgré un risque supplémentaire de cancers cutanés en comparaison à un traitement comparateur non optimal pour l'ensemble des patients de l'étude (irinotécan + cetuximab ou FOLFIRI + cetuximab). Aucun bénéfice en termes de qualité de vie n'a été démontré à ce jour.

Par conséquent, il est attendu un impact supplémentaire de BRAFTOVI (encorafenib) en association au cetuximab sur la morbi-mortalité. En raison du caractère exploratoire des analyses de qualité de vie, l'impact sur la qualité de vie de BRAFTOVI (encorafenib) en association au cetuximab à ce stade avancé de la maladie n'est pas démontré.

En conséquence, BRAFTOVI (encorafenib) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert.

07.6 Programme d'études

Une étude est en cours dans le cancer du poumon non à petites cellules BRAF muté (les données cliniques devraient être disponibles en 2023).

Aucune autre étude susceptible de donner lieu à une demande d'extension d'indication/de nouvelle indication/de nouvelle population n'a été mentionnée par le laboratoire.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

A ce jour, en l'absence de traitement spécifique de la mutation BRAF, les patients ayant un cancer avec mutation BRAF V600E sont traités en utilisant les mêmes molécules que les autres CCR RAS sauvage. Le traitement de 2^{ème} ligne des patients atteints d'un CCRm avec un statut RAS sauvage dépend des traitements reçus en 1^{ère} ligne. Il repose principalement sur une chimiothérapie le plus souvent associée à une thérapie ciblée par un anti-VEGF ou un anti-EGFR. Les médicaments anti-VEGF indiqués dans cette situation sont AVASTIN (bevacizumab, indiqué en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine), ZALTRAP (aflibercept, indiqué en association à la chimiothérapie FOLFIRI¹⁰ dans la prise en charge du CCRm résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine) ou CYRAMZA (ramucirumab) et les anti-EGFR sont ERBITUX (cetuximab) ou VECTIBIX (panitumumab). En cas de non-éligibilité à ces médicaments, les traitements de recours LONSURF (trifluridine/ tipiracil) ou STIVARGA (regorafenib) pourront être envisagés.

Selon les recommandations européennes de l'ESMO 2016⁸ et les recommandations françaises de la SNFGE 2020⁹, il est recommandé en 2^{ème} ligne de changer de protocole de chimiothérapie par rapport à celui utilisé en 1^{ère} ligne (passer du protocole FOLFIRI¹⁰ au protocole FOLFOX¹⁸ ou inversement et en cas de 5-FU/leucovorine en 1^{ère} ligne, passer à un protocole FOLFIRI ou FOLFOX, ou inversement). L'association au bevacizumab (ou à l'aflibercept si le protocole FOLFOX a été utilisé en 1^{ère} ligne) est recommandée dans la plupart des situations. En cas d'utilisation d'un anti-EGFR ou du bévacizumab en 1^{ère} ligne, les anti-EGFR ne sont pas recommandés en 2^{ème} ligne. En cas de traitement en 1^{ère} ligne par le protocole FOLFOXIRI¹⁹ + bévacizumab (recommandé en cas de mutation BRAF), un traitement par cetuximab ou panitumumab associé à l'irinotécan est recommandé.⁹ Les patients non traités par bevacizumab dans le cadre de son association à la chimiothérapie en première ligne peuvent en bénéficier lors de la reprise évolutive de la maladie s'ils sont éligibles à cette thérapie ciblée.

Place de BRAFTOVI (encorafenib) dans la stratégie thérapeutique :

La Commission considère que l'association encorafenib-cetuximab est un traitement de 2^{ème} ligne et plus du cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E.

En l'absence de données disponibles chez les patients ayant un score ECOG de 2 ou plus, la Commission recommande que la décision d'instauration du traitement chez ces patients soit discutée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Une surveillance dermatologique régulière au cours du traitement est nécessaire.

¹⁸ Le protocole de chimiothérapie FOLFOX utilisé en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de traitement du CCR métastatique est l'association du 5-fluoro-uracile à l'acide folinique et à l'oxaliplatine.

¹⁹ Le protocole de chimiothérapie FOLFOXIRI est l'association du 5-fluoro-uracile à l'oxaliplatine et à l'irinotécan.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer colorectal métastatique avec mutation BRAF V600E est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ BRAFTOVI (encorafenib) en association au cetuximab est un traitement à visée curative.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses recommandées actuellement mais n'ayant pas d'AMM spécifiquement dans le cancer colorectal métastatique avec mutation BRAF.
- ▶ L'association encorafenib-cetuximab est un traitement de 2^{ème} ligne et plus du cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E et de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu de l'impact supplémentaire attendu en termes de morbi-mortalité mais de l'absence d'impact démontré en termes de qualité de vie et des limites identifiées en termes de transposabilité des résultats de l'étude,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (considérant l'association de l'encorafenib (voie orale) avec le cetuximab dont la voie d'administration est en perfusion IV), BRAFTOVI (encorafenib) en association au cetuximab n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BRAFTOVI (encorafenib) en association au cetuximab est important 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 la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration, dans une étude de phase III ouverte, de la supériorité de l'association encorafenib/cetuximab par rapport aux associations irinotecan/cetuximab ou FOLFIRI/cetuximab en termes de survie globale et de survie sans progression avec des gains en valeurs absolues de 3 mois et 2,7 mois respectivement (critères de jugement secondaires hiérarchisés),
- le profil général de tolérance favorable en comparaison au groupe comparateur, mais également :
- les limites méthodologiques de l'étude notamment liées à la population incluse et au comparateur considéré comme non optimal pour l'ensemble des patients de l'étude,

- la toxicité rapportée en termes d'augmentation du risque de cancers cutanés sous encorafenib/cetuximab (3,2% versus 0%),
- l'absence de données robustes de qualité de vie,

la Commission considère que l'association encorafenib/cetuximab apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à un traitement par irinotecan/cetuximab ou FOLFIRI/cetuximab.

09.3 Population cible

La population cible de BRAFTOVI (encorafenib) dans son extension d'indication correspond aux patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CCR) porteur d'une mutation BRAF V600E ayant reçu un traitement systémique antérieur.

En 2018, l'incidence du CCR a été estimée à 43 336 nouveaux cas en France³.

D'après le Thésaurus National de Cancérologie Digestive, les stades métastatiques sont observés dans 40 à 60 % des cas de CCR (synchrones dans 25 % des cas)⁹.

En se basant sur une moyenne de 50 %, l'estimation du nombre total de nouveaux patients présentant un CCR métastatique serait d'environ 22 000 patients par an.

Les mutations du gène BRAF sont retrouvées dans 8 à 15 % des CCR métastatiques selon les publications^{8,20}.

En se basant sur une fréquence de mutation BRAF estimée en France à 11 %⁶, le nombre de patients avec un CCR métastatique BRAF muté serait de l'ordre de 2 400 patients.

D'après les données d'une étude rétrospective multicentrique française menée chez 287 patients atteints d'un CCR métastatique BRAF muté, 89,2 % des patients recevaient une chimiothérapie de 1^{ère} ligne et 61,7 % d'entre eux recevaient une chimiothérapie de 2^{ème} ligne²¹.

On estime ainsi qu'environ 55 % des patients (89,2 % x 61,7 %) atteints d'un CCR métastatique BRAF muté recevront un traitement de 2^{ème} ligne soit 1 300 patients.

Au total, la population cible de BRAFTOVI (encorafenib) en association au cetuximab dans le traitement des patients adultes atteints de CCR métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E ayant reçu un traitement systémique antérieur peut être estimée à environ 1 300 nouveaux patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Le conditionnement en boîte de 42 gélules, à raison d'une posologie recommandée de 4 gélules par jour, n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication et la posologie de traitement. En effet, la Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

► Autres demandes

Compte tenu du risque important identifié de survenue de cancers cutanés sous traitement par encorafenib-cetuximab, la Commission recommande une surveillance dermatologique régulière tout au long du traitement.

²⁰ Fanelli et al. The heterogeneous clinical and pathological landscapes of metastatic Braf-mutated colorectal cancer *Cancer Cell Int* (2020) 20:30 [Cité le 18 mars 2020]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1186/s12935-020-1117-2>

²¹ De la Fouchardiere C, et al. Characteristics of BRAFV600E Mutant, Deficient Mismatch Repair/Proficient Mismatch Repair, Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter Series of 287 Patients. *Oncologist* 2019

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 7 octobre 2020 Date d'adoption : 21 octobre 2020 Date d'audition du laboratoire : 16 décembre 2020
Parties prenantes /	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>BRAFTOVI 75 mg, gélule</u> 7 plaquettes polyamide aluminium PVC de 6 gélules (CIP : 34009 301 568 5 8)
Demandeur	PIERRE FABRE MEDICAMENT
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20/09/2018 Extension d'AMM : 02/06/2020 L'AMM est accompagnée d'un plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I 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 de cohorte octroyée par l'ANSM le 02 juin 2020
Code ATC	L01XE46

Analyses exploratoires en sous-groupes de la SG (analyse principale au 11 février 2019, population ITT)

