

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

dabrafenib/trametinib

**TAFINLAR 50 et 75 mg,
MEKINIST 0,5 et 2 mg,**

gélule et comprimé pelliculé

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 5 octobre 2022

- Cancer du poumon
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement de l'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) uniquement dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé porteur d'une mutation BRAF V600E, en 2ème ligne de traitement ou plus, après échec des traitements standards actuels (chimiothérapie et/ou immunothérapie).

Quel progrès ?

Pas de progrès, en l'état actuel des données.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En dehors des mutations ou translocations pour lesquelles des thérapies ciblées sont disponibles, le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules repose sur une immunothérapie avec ou sans chimiothérapie à base de sels de platine indépendamment du statut BRAF.

Dans une étude cas-contrôle française rétrospective, il semble que le pemetrexed soit le doublet permettant la meilleure survie chez les patients avec mutation de BRAF. En seconde ligne, l'immunothérapie est préconisée chez les patients en échec à la chimiothérapie seule. L'utilisation de l'immunothérapie chez ces patients peut être considérée dans les mêmes conditions que chez les patients non mutés. Dans l'étude ImmunoTarget, les patients ayant une altération de BRAF

avaient un taux de contrôle de 54% sous immunothérapie en monothérapie, semblant peu impacté par le statut PDL1. Il existe toutefois une différence numérique nette entre les BRAF non V600E (médiane de survie sans progression à 4,1 mois) et les V600E (médiane de survie sans progression à 1,8 mois).

Place de l'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) dans la stratégie thérapeutique :

L'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) reste une option de traitement de 2ème ligne et plus, après échec d'une chimiothérapie et/ou d'une immunothérapie, chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur de la mutation BRAF V600E.

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR et de l'ASMR à la demande de la CT. La Commission avait conditionné le maintien du SMR à la mise en place d'un recueil de données observationnelles des patients traités par l'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) pour un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600 en 2ème ligne de traitement et plus en vue d'une réévaluation dans un délai de 2 ans.
Indication concernée	– Indication de l'AMM Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé porteur d'une mutation BRAF V600. Ce libellé d'AMM comprend donc la 1ère ligne et les lignes ultérieures. – Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation¹ La demande de réévaluation concerne uniquement le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé porteur d'une mutation BRAF V600E, en 2ème ligne de traitement ou plus, après échec des traitements standards actuels (chimiothérapie et/ou immunothérapie).
SMR	FAIBLE uniquement dans le traitement des patients adultes ayant un CBNPC avancé chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E et en 2ème ligne de traitement et plus, après échec d'une chimiothérapie et/ou d'une immunothérapie.
ASMR	Prenant en compte les nouvelles données versées au dossier fondées sur : – des données de suivi de l'étude pivot non comparative – des données d'études rétrospectives, la Commission considère que l'amélioration du service médical rendu (ASMR) attribuée à l'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) dans son avis du 8 juin 2020 reste inchangée à savoir une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients ayant un CBNPC porteur de la mutation BRAF V600E, en 2ème ligne de traitement et plus, après échec d'une chimiothérapie et/ou d'une immunothérapie.
ISP	L'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	L'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) reste une option de 2ème ligne et plus , après échec d'une chimiothérapie et/ou d'une immunothérapie, chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur de la mutation BRAF V600E.
Population cible	Environ 120 patients par an.

¹ Ce périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation correspond au périmètre précédemment retenu par la commission pour l'octroi d'un avis favorable au remboursement. Pour rappel, selon ce précédent avis du 8 janvier 2020, le SMR a été jugé FAIBLE.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indications	5
3. Posologie	6
4. Besoin médical	6
5. Comparateurs cliniquement pertinents	8
5.1 Médicaments	8
5.2 Comparateurs non médicamenteux	10
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	11
7. Rappel des précédentes évaluations	11
8. Analyse des données disponibles	13
8.1 Efficacité	13
8.2 Qualité de vie	17
8.3 Tolérance	17
8.4 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT	22
8.5 Données d'utilisation	22
8.6 Résumé & discussion	23
8.7 Programme d'études	24
9. Place dans la stratégie thérapeutique	24
10. Conclusions de la Commission	25
10.1 Service Médical Rendu	25
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	26
10.3 Population cible	26
11. Autres Recommandations de la Commission	27
12. Informations administratives et réglementaires	28

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de réévaluation à l'initiative de la Commission de la Transparence (CT), exprimée dans son avis du 8 janvier 2020 concernant les spécialités MEKINIST (trametinib) et TAFINLAR (dabrafenib), dans leur indication en association dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé porteur d'une mutation BRAF V600. Cette extension d'indication a été octroyée par l'EMA le 27 mars 2017 pour Mekinist et le 29 mars 2017 pour Tafinlar^{2,3}.

Dans un premier avis du 7 mars 2018, la Commission avait considéré que le service médical rendu (SMR) était insuffisant dans cette indication, compte tenu, d'une part, de l'absence de données robustes permettant d'établir la valeur pronostique de la positivité de BRAF V600 chez les patients atteints d'un CBNPC avancé, et d'autre part, de l'absence de données comparatives versus des comparateurs cliniquement pertinents, notamment sur la survie globale versus chimiothérapie, alors que cette comparaison était possible.

À la suite de cet avis, le laboratoire avait sollicité une réévaluation du SMR dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM : en 2ème ligne de traitement ou plus des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600, après échec des traitements standards actuels (chimiothérapie +/- immunothérapie).

Dans son avis du 8 janvier 2020, la Commission a considéré que le SMR était :

- **faible dans le traitement des patients adultes ayant un CBNPC avancé uniquement chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E et en 2ème ligne de traitement et plus, après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie. La Commission avait conditionné le maintien du SMR à la mise en place d'un recueil de données observationnelles des patients traités par l'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) pour un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF en vue d'une réévaluation dans un délai de 2 ans ;**
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations (hors BRAF V600E) en 2ème ligne de traitement et plus.

En première ligne de traitement, le SMR était déjà qualifié d'insuffisant par la CT et n'a pas été modifié par l'avis du 8 janvier 2020.

2. Indications

Mekinist

« Mélanome

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

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

Traitement adjuvant du mélanome

2 Mekinist, INN-trametinib (europa.eu)

3 Tafinlar, INN-dabrafenib (europa.eu)

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

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

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

Tafinlar

« Mélanome

Le dabrafenib est indiqué en monothérapie ou en association au trametinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable 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. »

3. Posologie

Cf. RCP

4. Besoin médical

En France, le cancer du poumon est le 2ème cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3ème chez la femme. En 2018, 15 132 femmes et 31 231 hommes ont eu un cancer du poumon⁴. Avec plus de 30 000 décès par an, le cancer du poumon est la 1ère cause de décès par cancer chez l'homme et la 2ème cause chez la femme, après le cancer du sein.⁵ Le taux de survie des patients à 5 ans est de 18 %.^{6,7} Il s'agit d'une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme. Le principal facteur de risque est le tabac, responsable de 85 à 90 % des cancers du poumon.⁴

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente la forme histologique la plus fréquente (80 – 90 %) des cancers bronchiques. Au sein des CBNPC, on distingue les formes

4 Cancers_en_France-Essentiel_Faits_et_chiffres-2018.pdf (oncocentre.org)

5 INCa. Les cancers en France, édition 2017, collection Les Données. Avril 2018. Disponible sur le site : https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=1 (consulté le 02/10/2019)

6 Unicancer. Les chiffres du cancer en France. Chiffres de décembre 2017. Disponible sur le site : <http://www.unicancer.fr/le-groupe-unicancer/les-chiffres-cles/les-chiffres-du-cancer-en-france> (consulté le 02/10/2019)

7 NCCN. Guidelines version 7.2019. Non-small cell lung cancer.

épidermoïdes (15 – 25 %) et non épidermoïdes (75 – 85 %), incluant notamment les adénocarcinomes (sous-type histologique le plus fréquent) et les carcinomes à grandes cellules.

La mutation BRAF V600E représente environ 50 % des mutations BRAF, elles-mêmes présentes dans 2 % des CBNPC. Cette mutation est retrouvée majoritairement dans les adénocarcinomes bronchiques, principalement chez des patients fumeurs ou anciens fumeurs (contrairement aux mutations EGFR ou translocation ALK). Les mutations sont généralement exclusives les unes des autres.^{3,8,9}

La survie du CBNPC est fortement corrélée au stade de la maladie lors de son diagnostic et de sa prise en charge. Au stade précoce, un traitement chirurgical est préconisé. Une prise en charge systémique est nécessaire aux stades localement avancé (stade III ; 25 à 30 %) ou métastatique (stade IV ; 40 %), et orientée notamment selon la présence ou non d'anomalies moléculaires, le statut PD-L1 de la tumeur et le statut ECOG du patient.^{7,9} La recherche systématique des mutations ou translocations suivantes est recommandée dès le diagnostic initial des CBNPC non épidermoïdes : EGFR, KRAS, BRAF, ALK et ROS1.¹⁰ En outre, la recherche du statut d'expression PD-L1 est recommandée dans tous les CBNPC de stades IIIA non résécable à IV.¹¹

En dehors des mutations ou translocations où des thérapies ciblées sont disponibles, le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules repose sur une immunothérapie avec ou sans chimiothérapie à base de sels de platine indépendamment du statut BRAF. La valeur pronostique de la positivité de BRAF dans le cancer du poumon est discutée à ce jour.

Dans une étude cas-contrôle française rétrospective, il semble que le pemetrexed soit le doublet permettant la meilleure survie chez les patients avec mutation de BRAF. En seconde ligne, l'immunothérapie est préconisée chez les patients en échec à la chimiothérapie seule. L'utilisation de l'immunothérapie chez ces patients peut être considérée dans les mêmes conditions que chez les patients non mutés. Dans l'étude ImmunoTarget, les patients ayant une altération de BRAF avaient un taux de contrôle de 54% sous immunothérapie seule en monothérapie, semblant peu impacté par le statut PDL1. Il existe toutefois une différence numérique nette entre les BRAF non V600E (médiane de survie sans progression à 4,1 mois) et les V600E (médiane de survie sans progression à 1,8 mois).¹²

Dans la mesure où la valeur pronostique et prédictive de la mutation BRAF dans cette maladie ne sont pas clairement établies, et avec l'intégration de l'immunochimiothérapie en 1ère ligne de traitement, le besoin peut être considéré comme partiellement couvert en 2ème ligne de traitement et plus par les chimiothérapies à base de docétaxel notamment.

Néanmoins, au stade avancé ou métastatique, le CBNPC reste une maladie incurable de mauvais pronostic avec un pourcentage de survie globale à 5 ans estimé à 6 %.¹³ Le besoin médical peut être considéré comme non couvert dans le contexte de la mutation BRAF V600E et il persiste donc un besoin de disposer de nouveaux traitements augmentant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

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

9 ESMO. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Actualisation 18/09/2019

10 INCa. Cancer bronchique non à petites cellules, référentiel national de RCP. Mars 2015

11 Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites-cellules. Actualisation 2019

12 Référentiel AURA 2022

13 American cancer society. Lung cancer survival rates. Disponible sur le site : <http://www.cancer.org/content/cancer/en/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>)

5. Comparateurs cliniquement pertinents

5.1 Médicaments

La demande de réévaluation du SMR de l'association libre TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) concerne une population restreinte par rapport à l'AMM : traitement des patients atteints de CBNPC avancé porteur de la mutation BRAF V600E, en 2ème ligne de traitement et plus, après échec des traitements standards actuels (chimiothérapie et/ou immunothérapie).

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de l'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) chez les patients adultes atteints de CBNPC avancé ou métastatique sont les chimiothérapies utilisées en 2ème ligne de traitement et plus, ou bien l'immunothérapie si celle-ci n'a pas été utilisée en première ligne

Tableau 1: Traitements de 2ème ligne et plus du CBNPC avancé en l'absence d'anomalie moléculaire (EGFR, ALK, ROS1)

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Chimiothérapies de 2ème ligne						
Génériques de cisplatine	Non Dérivés du pla- tine	Cancer bronchique	-	-	-	Oui Collectivités uniquement
Génériques de carboplatine		Carcinome bronchique à petites cellules	-	-	-	
GEMZAR et ses génériques (gemcitabine) Lilly	Non Antimétabolite	CBNPC localement avancé ou métastatique	AMM antérieure au décret de 1999 régissant l'ASMR	Important	NA	
TAXOTERE et ses génériques (docétaxel) Sanofi-Aventis	Non Taxanes	CBNPC localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.	-	Important	NA	
		En association au cisplatine, indiqué dans le traitement du CBNPC non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.	21/07/2004	Important	ASMR IV en association au cisplatine par rapport à l'association vinorelbine -cisplatine.	

TAXOL et ses génériques (paclitaxel) Bristol-Myers Squibb		En association avec le cisplatine, indiqué dans le CBNPC chez les patients pour lesquels une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée.	-	-	-	
ALIMTA et ses génériques (pémétrexed) Lilly	Analogue de l'acide folique	En monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de CBNPC, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	25/05/2016 (réévaluation SMR et ASMR)	Important	ASMR V en monothérapie dans la prise en charge de 2ème ligne du CBNPC, non épidermoïde.	
PÉMÉTREXED FRESENIUS KABI (pémétrexed) Fresenius Kabi		En monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de CBNPC, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	05/10/2016	Important	ASMR V par rapport aux spécialités ALIMTA	
NAVELBINE et ses génériques (vinorelbine) Pierre Fabre Médicament	Agent du fureau	CBNPC	AMM antérieure au décret de 1999 régissant l'ASMR	Important	NA	
Immunothérapie de 2^{ème} ligne						
KEYTRUDA® (pembrolizumab) MSD France	Non Anticorps monoclonal anti-PD-1	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure.	03/03/2021 (Réévaluation)	Important	L'ASMR n'est pas modifiée à savoir : KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au docétaxel dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 1 % après échec d'au moins une chimiothérapie antérieure.	Oui
OPDIVO® (nivolumab) Bristol-Myers Squibb		OPDIVO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non-à-petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.	03/02/2016 (Ins-cription)	Important	OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu (ASMR III) par rapport au docétaxel dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.	Oui (collectivités)

		OPDIVO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.	11/01/ 2017 (EI)	Important	OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au docétaxel dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.	Oui (collectifs)
TECENTRIQ® (atezolizumab) Roche		En monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.	30/05/2018 (Inscription)	Important	TECENTRIQ (atezolizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au docétaxel dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Les comparateurs cliniquement pertinents de l'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) en 2ème ligne et plus du traitement du CBNPC porteur de la mutation BRAF V600, après échec des traitements standards actuels (chimiothérapie et/ou immunothérapie), sont l'ensemble des médicaments cités dans le tableau.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

L'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication suivante : *"Dabrafenib and trametinib administered in combination for patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test"*.

Cette indication est différente de l'indication validée par l'EMA dans l'AMM européenne. En effet, l'indication de l'AMM européenne concerne les patients atteints d'un CBNPC muté BRAF V600.

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	AMM
Allemagne	Oui (05/2017)	AMM
Pays-Bas	Oui (06/2017)	AMM
Belgique	Oui (05/2012)	AMM
Espagne	Non	N/A
Italie	Oui (12/2019)	AMM
Etats-Unis	Oui (06/2017)	AMM
Canada	Oui	Population restreinte

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis	7 mars 2018 (extension d'indication)
Indication	MEKINIST (trametinib) : « en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600. » TAFINLAR (dabrafenib) : « en association au trametinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600. »
SMR	En l'état actuel du dossier, compte tenu de : — l'absence de donnée solide permettant d'établir la valeur pronostique de la positivité de BRAF V600 chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé ; — l'absence de donnée robuste comparative, versus des comparateurs cliniquement pertinents, notamment sur la survie globale versus chimiothérapie alors que cette comparaison était possible, ne permettant pas de quantifier l'apport de l'association TAFINLAR / MEKINIST, la Commission considère que le service médical rendu par l'association TAFINLAR / MEKINIST est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600.

Place dans la stratégie thérapeutique	En l'état actuel du dossier, la Commission considère que l'association TAFINLAR / MEKINIST n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600, compte tenu de l'absence de donnée comparative versus des comparateurs cliniquement pertinents (chimiothérapie, immunothérapies anti-PD1).
ASMR	Sans objet.
Etudes demandées	La Commission souhaite réévaluer l'association TAFINLAR / MEKINIST dès que des données robustes, permettant de quantifier l'apport de cette association notamment en termes de survie globale et de la positionner dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600 seront disponibles.

Date de l'avis	8 janvier 2020 (réévaluation)
Indication	Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé porteur d'une mutation BRAF V600 en deuxième ligne de traitement ou plus après échec des traitements standards actuels (chimiothérapie +/- immunothérapie (indication sollicitée par le laboratoire, restreinte par rapport à l'AMM)
SMR	Faible dans le traitement des patients adultes ayant un CBNPC avancé uniquement chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E et en 2ème ligne de traitement et plus, après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie. La Commission conditionne le maintien du SMR à la mise en place d'un recueil de données observationnelles des patients traités par l'association TAFINLAR/ MEKINIST pour un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600 en vue d'une réévaluation dans un délai de 2 ans (cf. Recommandations). Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations en 2ème ligne de traitement et plus. Pour rappel, la Commission dans son avis précédent, du 7 mars 2018, avait considéré que le SMR chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé, porteur d'une mutation BRAF V600 en 1ère ligne de traitement était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Compte tenu : - des résultats cliniques issus d'une étude de cohorte de phase II non comparative ouverte ayant montré un taux de réponse globale de 63 % chez des patients ayant un CBNPC porteur de la mutation BRAF V600E, en 2ème ligne de traitement et plus chez des patients ayant reçu une chimiothérapie ; - de l'absence de données chez les patients traités antérieurement par immunothérapie ; - de l'absence de comparaison directe versus les traitements standards actuels (chimiothérapie et immunothérapie), notamment versus chimiothérapie alors que celle-ci était faisable ; la Commission considère que l'association TAFINLAR / MEKINIST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients ayant un CBNPC porteur de la mutation BRAF V600E, en 2ème ligne de traitement et plus, après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie.
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que l'association TAFINLAR / MEKINIST (dabrafenib / trametinib) est un traitement de 2ème ligne et plus, après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie, chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur de la mutation BRAF V600E. L'association TAFINLAR / MEKINIST n'a pas de place dans le traitement des patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF dans les autres situations en 2ème ligne de traitement et plus. Pour rappel, l'association TAFINLAR / MEKINIST n'a pas de place en 1ère ligne de traitement chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600, incluant la mutation V600E (cf. avis du 7 mars 2018).

Études demandées

Le maintien de cet avis est conditionné à la mise en place d'un recueil de données observationnelles des patients traités par TAFINLAR / MEKINIST pour un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF permettant de décrire :

- leurs caractéristiques (notamment le type de mutation et les antécédents de traitement) ;
- leur évolution clinique (notamment le taux et la durée de réponse et la survie globale).

La Commission recommande que ce recueil soit défini en collaboration avec l'Inter-groupe Francophone de Cancérologie Thoracique sur la base des initiatives déjà existantes. La Commission procédera à la réévaluation de l'association TAFINLAR / MEKINIST dans un délai de deux ans à la lumière des résultats de cette étude et d'une revue des nouvelles données d'efficacité et de tolérance.

8. Analyse des données disponibles

Dans ce dossier de réévaluation, le laboratoire a fourni :

- des données de l'étude post-inscription requise par la Commission de la Transparence (cohorte nationale rétrospective en vie réelle BLaDE) ;
- les résultats de données d'une cohorte rétrospective menée par le Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) ;
- les résultats de survie globale actualisés à 5 ans de l'essai clinique d'enregistrement (BRF113928) ;
- des données de comparaison indirecte de cet essai d'enregistrement *versus* une cohorte américaine Flatiron (données rétrospectives).

8.1 Efficacité

8.1.1 Etude pivot BRF113928 : rappel de la précédente évaluation (avis du 7 mars 2018)

L'examen initial des spécialités TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) dans le « Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé porteur d'une mutation BRAF V600E, en 2ème ligne de traitement ou plus, après échec des traitements standards actuels (chimiothérapie et/ou immunothérapie) » avait principalement reposé sur l'étude pivot BRF113928 dont l'objectif était d'évaluer de manière non comparative 3 cohortes : le dabrafenib en monothérapie (Cohorte A) puis en association avec le trametinib chez des patients traités en 2ème ligne ou plus de traitement (Cohorte B) puis cette même association chez des patients traités en 1ère ligne (Cohorte C).

L'âge médian des patients était de 64 ans avec 51% d'hommes. Le statut ECOG était de 0 et 1 chez respectivement 30% et 61% des patients et de 2 chez 9% des patients. Chez les 93% de patients atteints d'un adénocarcinome, 100% d'entre eux étaient au stade IV métastatique de la maladie. A noter que sur les 57 patients de la cohorte B, la mutation BRAF V600E a été confirmée chez 22 d'entre eux.

Après un suivi médian de 11,6 mois, le taux de réponse globale évalué par les investigateurs, qui était le critère de jugement principal, a été de 63,2 % (36/57 patients ; IC 95% [49,3 ; 75,6]), avec une majorité (34/36 ; 94 %) de réponses partielles.

La médiane de survie globale et la médiane de survie sans progression ont été respectivement de 18,2 mois (IC95% [14,3 ; NA] et 10,2 mois (IC95% [6,9 ; 16,7])).

8.1.2 Etude pivot BRF113928 : suivi à 5 ans

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à la demande de la CT présentent l'actualisation des données d'efficacité et de tolérance à 5 ans. En cohérence avec les précédentes évaluations, seules les données de la cohorte B en lien avec l'indication réévaluée mises à jour après un suivi de 5 ans sont présentées dans cette section.

→ Effectifs

Cinquante-neuf patients ont été inclus dans la cohorte B et 57 ont été analysés (2 patients initialement inclus dans la cohorte B avaient en fait été traités en 1ère ligne et donc analysés dans la cohorte C).

→ Critères de jugement principal : Taux de réponse global (TRG)

Lors de l'analyse finale de la cohorte B, 5 ans après l'inclusion du dernier patient, et selon le jugement de l'investigateur : 3 patients (5%) ont eu une réponse complète et 36 patients (63%) ont eu une réponse partielle. Le taux de réponse globale suggéré a été de 68,4% (IC95% [54,8 ; 80,1]), similaire à celui évalué par les investigateurs qui était de 63,2% (IC95% [49,3 ; 75,6]).

Le taux de contrôle de la maladie a été de 80,7% (IC95% [68,1 ; 90,0]).

Selon l'évaluation réalisée par les investigateurs, la durée de réponse médiane des patients de la cohorte B a été de 9,8 mois (IC95% [6,9 ; 18,3]).

→ Critères de jugement secondaires

Après 5 ans de suivi, 86% des patients (n=49) de la cohorte B étaient décédés.

La médiane de survie globale (SG) a été de 18,2 mois (IC95% [14,3 ; 28,6]). Le taux de SG a été de 66% (IC95% [52 ; 77]) à 12 mois et de 19% (IC95% [10 ; 30]) à 5 ans.

La médiane de survie sans progression a été de 10,2 mois (IC95 [6,9 ; 16,7]).

8.1.3 Comparaison indirecte : données cliniques comparant des patients traités par dabrafenib + trametinib dans l'essai clinique pivot BRF113928 versus des patients atteints d'un CBNPC muté BRAF de la cohorte rétrospective Flatiron et traités par des standards thérapeutiques antérieurs à l'association dabrafenib + trametinib

La comparaison indirecte visait à comparer les résultats de l'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) issus de l'étude pivot BRF113928 actualisés à 5 ans à ceux issus des traitements « standards » antérieurs à cette association de la cohorte américaine Flatiron. La base de données issue de l'étude Flatiron regroupe l'ensemble des informations de santé de patients atteints de CBNPC muté BRAF V600. Les données ont été récoltées entre 2011 et 2020 et provenaient de 280 cabinets d'oncologie communautaires (80%) et centres médicaux universitaires (20%) américains.

Les critères d'inclusion des patients de la cohorte Flatiron devaient être ceux de l'étude pivot.

Cette comparaison indirecte a été réalisée chez les patients traités par l'association dabrafenib/trametinib en 1ère ligne de traitement ainsi qu'en 2ème ligne et plus de traitement.

L'étude était composée de deux cohortes issues de l'essai pivot BRF113928 et de 3 cohortes issues de la base de données (BDD) Flatiron.

Pour les cohortes issues de l'essai clinique :

- Cohorte B de l'essai clinique (CT cohorte B) : dabrafenib (150 mg 2 fois par jour) + trametinib (2 mg une fois par jour) en 2ème ligne de traitement et plus ;
- Cohorte C de l'essai clinique (CT cohorte C) : dabrafenib (150 mg 2 fois par jour) + trametinib (2 mg une fois par jour) en 1ère ligne.

Pour les cohortes issues de la cohorte Flatiron :

- Cohorte B en vie réelle (RWcohorte B) : pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab ou durvalumab en 2ème ligne ;
- Cohorte C1 en vie réelle (RWcohorte C1) : carboplatine + pembrolizumab + pemetrexed, en 1ère ligne ;
- Cohorte C2 en vie réelle (RWcohorte C2) : Chimiothérapie à base de platine en 1ère ligne.

La RWcohorte B a servi de comparateur pour la CTcohorte B tandis que les cohortes RWcohorte C1 et RWcohorte C2 ont été utilisés comme comparateur pour la CTcohorte C.

Le critère de jugement principal était la survie globale.

Résultats :

Seuls les résultats de l'étude évaluant l'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) en seconde ligne de traitement et plus seront présentés ici.

De plus, seuls les résultats post-pondération seront présentés pour la SG et la SSP.

➔ Effectifs

Avant et après pondération, les 57 patients inclus dans la CTcohorte B ont été inclus dans l'étude.

Parmi les 61 094 patients inclus dans la BDD Flatiron, 10% (n=6.214) avaient débuté une monothérapie par inhibiteur des PDL-1 en 2ème ligne de traitement après le 31 janvier 2020 dont 2% (n=122) présentaient une mutation BRAF. Au total, 42 patients correspondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion de la RWcohorte B avant ajustement. Après ajustement, le nombre de patients inclus dans la RWcohorte B était de 54.

➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion après pondération

Les caractéristiques des patients étaient similaires dans la CTcohorte B et la RWcohorte B en termes d'âge, de statut tabagique, et de stade du cancer. A l'initiation, le score ECOG était de 0 pour respectivement 30% et 21% des patients de la cohorte CTcohorte B et de la cohorte RWcohorte B, de 1 pour 61% et 64% et de 2 pour 9% des patients dans les deux cohortes.

Il y avait néanmoins une prédominance féminine dans la cohorte RWcohorte B (55%) tandis que les femmes représentaient la moitié des patients de la cohorte CTcohorte B.

En ce qui concerne les traitements de 2ème lignes utilisées, 100% des patients de la cohorte CTcohorte B avaient reçu l'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib). Pour la cohorte RWcohorte B, 74% (n=40) des patients avaient reçu nivolumab, et 18% (n=10) du pembrolizumab. Enfin, 4 patients et 1 patient respectivement ont reçu du durvalumab et de l'atezolizumab.

➔ Résultats du critère de jugement principal : la survie globale après pondération

La survie globale médiane de la CTcohorte B était de 18,2 mois (IC95% [14,3 ; 32,4]) et de 11,2 mois (IC95% [5,8 ; Non atteint (NA)]) dans la RWcohorte B. **La différence entre les SG médianes de ces deux groupes n'était pas statistiquement significative (p=0,55)** (Tableau 2).

Tableau 2 : Comparaison indirecte- Description de la survie globale après ajustement des caractéristiques des deux groupes de patients CTcohorte B et RWcohorte B

	CTCohorte B	RWCohorte B	p-value
mSG, mois [IC95%]	18,2 mois [14,3 ; 32,4]	11,2 [5,8 ; NA]	0,55
HR [IC95%]	0,82 [0,52 ; 1,31]		0,41

→ Résultats des critères de jugement secondaires

La SSP médiane de la CTCohorte B était de 9,7 mois (IC95% [5,6 ; 13,8]) et de 3,7 mois (IC95% [2,1 ; NA]) dans la RWCohorte B. La différence de SSP médianes entre ces deux groupes n'était pas statistiquement significative (p=0,43).

A 3 mois, le taux de SSP était de 79% dans la CTCohorte B et de 52% dans la RWCohorte B, de 40% dans la CTCohorte B et de 36% dans la RWCohorte B à 12 mois et de 12% dans la CTCohorte B et de 17% dans la RWCohorte B à 36 mois.

Plusieurs limites méthodologiques de cette comparaison indirecte sont à souligner, notamment :

- tous les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude pivot n'ont pas pu être applicables à la cohorte Flatiron ;
- seulement 22 patients de l'étude pivot avaient une mutation BRAFV600E confirmée tandis que cette proportion était inconnue dans la cohorte Flatiron ;
- le statut ECOG de certains patients de la cohorte Flatiron étant inconnu, le score de 1 leur a été attribué ;
- la période de recueil de données de la cohorte Flatiron s'étendait de 2011 à 2020, période à laquelle de nombreuses nouvelles thérapies sont apparues dans le traitement du CBNPC, notamment les immunothérapies. De plus, la comparaison indirecte compare l'association à l'immunothérapie de 2^{ème} ligne après une première ligne de chimiothérapie, aujourd'hui obsolète et avec une molécule qui n'a pas l'AMM en monothérapie dans ce type de cancer (le nivolumab) ;
- l'absence de données comparatives en ce qui concerne la tolérance.

8.1.4 Données issues de la littérature : efficacité de l'association dabrafenib/trametinib chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules muté BRAF V600E en vie réelle- GFPC

En décembre 2020, les résultats d'une étude en vie réelle menée par le Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) ont été publiés dans le journal à Comité de relecture « Cancers »¹⁴. Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance en vie réelle de l'association dabrafenib/trametinib chez les patients atteints d'un CBNPC muté BRAF V600E.

Un total de 40 patients atteints d'un CBNPC muté BRAF V600E issus de 14 centres français a été inclus entre octobre 2015 et mars 2019. Pour les patients traités en 2^{ème} ligne et plus par l'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib), l'âge moyen des patients était de 68,8 ans (n=31), avec une légère prédominance féminine (55%). La plupart des patients était d'actuels (16%) ou

14 Auliac J-B, et al. Efficacy of Dabrafenib Plus Trametinib Combination in Patients with BRAF V600E-Mutant NSCLC in Real-World Setting: GFPC 01-2019. Cancers. 2020 ; 12(12) :3608. <https://doi.org/10.3390/cancers12123608>

d'anciens fumeurs (55%). La quasi-totalité des patients (93% ; n=27) avait un statut ECOG de 0 ou 1 au diagnostic et 94% d'entre eux avait un adénocarcinome.

La majorité de ces patients (78% ; n=31) ont reçu l'association dabrafenib/trametinib en deuxième ligne de traitement et plus (15 patients en 2ème ligne, 8 patients en 3ème ligne et 8 patients en 4ème ligne et plus). Parmi ces patients 90% (n=26) avaient été traités par chimiothérapie à base de platine en 1ère ligne de traitement.

Après un suivi médian de 16,5 mois [0,1 – 29,3], les médianes de SSP et de SG observées ont été respectivement de 16,8 mois (IC95% [7,1 ; 23,0]) et 25,5 mois (IC95% [16,6 ; non atteint]) pour les patients traités en 2ème ligne et plus.

Aucune comparaison avec une chimiothérapie et/ou une immunothérapie n'a été évaluée dans cette étude.

8.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue l'étude pivot BRF113928.

8.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données de tolérance issues de l'étude de phase II BRF113928 évaluées par la Commission (avis du 7 mars 2018)

Dans son avis du 7 mars 2018, sur la base des résultats de l'étude de phase II BRF113928, la Commission a jugé le profil de tolérance de l'association MEKINIST (trametinib) / TAFINLAR (dabrafenib) dans le CBNPC similaire à celui observé dans le traitement du mélanome, avec notamment ($\geq 20\%$ de fréquence) : fièvre, nausées, œdème périphérique, fatigue, peau sèche, diarrhées, perte d'appétit, éruption cutanée et neutropénie.

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

Une interruption du traitement par dabrafenib chez 72% des patients et par trametinib chez 60% des patients a été nécessaire en 2ème ligne de traitement (analyse du 7 octobre 2015). La raison principale a été les événements indésirables (dans environ deux tiers des cas). En 1ère ligne de traitement, les résultats détaillés ne sont pas disponibles mais des EI ont conduit à l'interruption du traitement chez 69% des patients.

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

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

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

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les suivants, respectivement en 1ère ligne de traitement et en 2ème ligne et plus : fièvre (64% et 49%), nausées (53% et 42%), diarrhées (36% et 32%), œdème

périphérique (31% et 35%), peau sèche (31% et 33%), fatigue (31% et 35%), perte d'appétit (31% et 30%), éruption cutanée (19% et 23%) et neutropénie (11% et 21%).

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

8.3.2 Données de tolérance issues de l'étude pivot BRF113928 actualisées à 5 ans

La population de tolérance était composée des patients de la cohorte B (dabrafenib + tramétinib en 2ème ligne et plus de traitement) et de la cohorte C (dabrafenib + tramétinib en 1ère ligne de traitement), soit au total 93 patients.

La durée d'exposition médiane par l'association de traitement était de 10,6 mois pour une dose médiane quotidienne de 300 mg pour le dabrafenib et de 2 mg pour le tramétinib, comparable à la dose prévue.

Description des événements indésirables

La majorité des patients traités par l'association dabrafenib/tramétinib (99%, n=92) a eu au moins 1 événement indésirable (EI) durant le traitement. Les EI liés au traitement ont concerné 89% des patients (n=83).

Des EI de grades 3/4 ont été observés chez 20 (22%) de ces patients. Les EI les plus fréquemment observés ont été la fièvre (12%, n=11), les diarrhées, nausées, vomissements, chacun observé chez 4% des patients (n=4).

Parmi les patients traités par l'association dabrafenib + tramétinib, 25% (n=23) ont présenté au moins un EI ayant conduit à un arrêt définitif du traitement parmi lesquels 12 (13%) patients ont eu un EI de grades 3/4 et 5 (5%) un EI de grade 5. Les EI les plus fréquents ayant entraîné une interruption de traitement étaient la réduction de la fraction d'éjection ventriculaire, observée chez 4% des patients (n=4), la fièvre et la détresse respiratoire, chacune observée chez 2% des patients (n=2).

Dans la population de tolérance, la majorité des patients (89%, n=83) ont eu un EI suspecté d'être lié au traitement (dabrafenib et/ou tramétinib). Parmi ces patients 45% (n=42) ont eu un EI de grades ≥ 3.

Description des événements indésirables graves

Au moins un EIG a été rapporté chez 67% des patients (n=62) traités par l'association dabrafenib + tramétinib. Les EIG les plus fréquents, indépendamment du traitement étudié, étaient la fièvre, la diminution de la fraction d'éjection ventriculaire et la diminution des enzymes hépatiques (ALAT), observés respectivement chez 15% (n=14), 8% (n=7) et 6% (n=6) des patients.

Décès

Parmi les patients traités par l'association dabrafenib + tramétinib, 82% (n=76) sont décédés pendant l'étude ; 69% (n=64) à la suite de la progression de la maladie et 13% (n=12) pour une raison autre. De plus, 43% des patients (n=44) ont eu au moins un EIG suspecté d'être lié au traitement (dabrafenib et/ou tramétinib). Huit patients (9%) inclus dans cette population ont eu au moins un EIG d'issue fatale (de grade 5).

8.3.3 Données issues de la littérature : efficacité de l'association dabrafenib/trametinib chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules muté BRAF V600E en vie réelle- GFPC 01-2019

La population de tolérance représente tous les patients ayant reçu l'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib), en 1^{ère} ou en 2^{ème} ligne et plus. Dans cette étude en vie réelle menée par le Groupe Français de Pneumo-Cancérologie, 18% des patients (n=7/40) ont eu un événement indésirable qui a mené à un arrêt de traitement. Ces événements indésirables observés étaient les suivants : insuffisance cardiaque (n=2), insuffisance rénale (n=1), cytolyse hépatique (n=1), détérioration de l'état général avec arthralgies (n=1), inconnu (n=2). Parmi les 40 patients de l'étude, 20% (n=8) ont eu des événements indésirables à l'origine d'une interruption de traitement et 30% (n=12) des événements indésirables ayant nécessité une réduction de la dose.

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

Le résumé des risques du PGR de MEKINIST (trametinib) (version 17.0 datée de décembre 2020) et de TAFINLAR (dabrafenib) (version 10.1 datée de mars 2021) sont présentés dans les Tableau 3 et Tableau 4.

Tableau 3 : PGR de MEKINIST (version 17.0 de décembre 2020)

Risques importants identifiés pour le trametinib en monothérapie	— Événements oculaires — Pneumopathie/ atteinte pulmonaire interstitielle — Événements hépatiques — Événements hémorragiques — Affections gastro-intestinales
Risques potentiels importants pour trametinib	— Anomalie de la fertilité féminine — Toxicité sur le développement — Sécurité d'emploi chez les enfants < 18 ans — Utilisation pendant la grossesse et risques en cas d'allaitement
Risques importants pour dabrafenib+trametinib seulement	— Embolie pulmonaire — Thrombose veineuse profonde
Informations manquantes pour trametinib	— Utilisation chez les patients avec altération de la fonction cardiaque ou une insuffisance cardiaque symptomatique de stade II, III ou IV selon la classification NYHA — Sécurité d'emploi chez les patients avec insuffisance rénale sévère — Sécurité d'emploi chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée à sévère — Sécurité d'emploi chez les patients ayant eu récemment (dans les 6 mois) un syndrome coronarien aigu incluant un angor instable, une angioplastie coronaire, un stent, une arythmie cardiaque, une hypertension réfractaire au traitement (pression artérielle systolique > 140 mm Hg et/ou diastolique > 90 mm Hg qui ne peut être contrôlée par une thérapie antihypertensive).

Des modifications ont été apportées au PGR de TAFINLAR depuis l'avis de la Commission du 8 janvier 2020.

Les risques suivants ont été retirés du PGR :

- Risque important identifié : « Insuffisance systolique ventriculaire gauche (ex : réduction de la FEVG et insuffisance ventriculaire gauche) »
- Information manquante : « Interactions médicamenteuses (effet du trametinib sur les contraceptifs oraux) ».

Tableau 4 : PGR de TAFINLAR (version 10.1 de mars 2021)

Risques importants identifiés pour le dabrafenib en monothérapie	— Insuffisance rénale (pré-rénale et intrinsèque) — Uvéite — Photosensibilité sévère
Risques potentiels importants potentiels pour le dabrafenib en monothérapie	— Toxicité cardiaque non spécifique — Toxicité sur les testicules — Toxicité sur le développement — Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement
Risques potentiels importants pour dabrafenib+trametinib seulement	— Embolie pulmonaire — Thrombose veineuse profonde
Informations manquantes pour dabrafenib	Aucune

Une modification a été apportée au PGR de TAFINLAR depuis l'avis de la Commission du 8 janvier 2020.

Le risque suivant a été retiré du PGR :

- Risque important identifié : « Nouveau cancer primaire/secondaire ».

8.3.5 Données issues des PSUR

8.3.5.1 Rappel des données issues des PSUR dans l'avis de réévaluation de 2020

Dans son avis du 8 janvier 2020, la Commission de la Transparence avait mentionné : « Les derniers rapports de pharmacovigilance (PSUR) fournis par le laboratoire n'ont pas rapporté de nouveau signal de tolérance avec MEKINIST (PSUR n°5 couvrant la période du 30 mai 2017 au 29 mai 2018) ou TAFINLAR (PSUR n°7 couvrant la période du 27 août 2017 au 26 août 2018).

Certains EI ont conduit à la mise à jour du RCP (section 4.8), notamment la myocardite pour MEKINIST. D'autres risques ont fait l'objet d'une revue sans modification du RCP : syndrome d'activation macrophagique, radio sensibilisation, encéphalopathie, syndrome néphrotique, hypersensibilité croisée avec vémurafénib, événements cutanés sévères et syndrome de Guillain Barré pour TAFINLAR, et le risque de décès d'origine cardiaque/ mort subite / choc cardiogénique pour MEKINIST. »

8.3.5.2 Nouvelles données issues des PSUR

Les derniers rapports de pharmacovigilance (PSUR) fournis par le laboratoire ont apporté de nouveaux signaux de tolérance avec MEKINIST (PSUR n°9 couvrant les périodes du 30 mai 2020 au 29 mai 2021) et TAFINLAR (PSUR n°8 couvrant les périodes du 27 août 2018 au 26 août 2019), soumis au Autorités Européennes.

Description des données de tolérance pour Tafinlar

Au 31 août 2019, un total de 16 241 EIG et 11 993 EI non graves ont été rapportés en cumulatif depuis la mise sur le marché de TAFINLAR (16 966 issus des déclarations spontanées et de la littérature et 5 518 issus de notifications sollicitées).

Les Systèmes Classe Organe (SOC) les plus représentés (≥ 5% du total des EI) étaient :

- les troubles généraux et anomalies au site d'administration (28 5%), dont les EI les plus fréquents sont la fièvre (36% des EI de ce SOC) et les décès (18,4%) ;

- les tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) (13,3%), dont les EI les plus fréquents sont les progressions d'une tumeur maligne (39%) ;
- les affections de la peau et du tissu sous-cutané (9%), dont les EI les plus fréquents sont les éruptions cutanées (24%) ;
- les affections gastro-intestinales (7%), dont les EI les plus fréquents sont les nausées (23%), les vomissements (16%) et les diarrhées (14%) ;
- les investigations (7%), dont aucun EI n'a une fréquence $\geq 10\%$ du total des EI de ce SOC ;
- les affections du système nerveux (5,7%) dont les EI les plus fréquents sont les céphalées (17%).

Description des données de tolérance pour Mekinist

Au 29 mai 2021, en cumulatif depuis la mise sur le marché de Mekinist, un total de 11 609 EIG et 13 709 EI non graves ont été rapportés avec Mekinist (14 556 issus des déclarations spontanées et de la littérature et 6 289 issus de notification sollicitées).

Les Systèmes Classe Organe (SOC) les plus représentés ($\geq 5\%$ du total des EI) étaient :

- les troubles généraux et anomalies au site d'administration (27%). Les EI les plus fréquents étaient les fièvres (34,0%) et les décès (22,0%) ;
- les tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) (12%), les plus fréquentes étant les progressions d'une tumeur maligne (38% des EI de ce SOC) ;
- les affections de la peau et du tissu sous-cutané (8,0%), les plus fréquentes étant les éruptions cutanées (32% des EI de ce SOC) ;
- les affections gastro-intestinales (8%), les plus fréquentes étant les nausées (28% des EI de ce SOC), les vomissements (21%) et les diarrhées (23%) ;
- les investigations (7%), dont aucun EI n'a une fréquence $\geq 10\%$ du total des EI de ce SOC ;
- les affections du système nerveux (5%), les plus fréquentes étant les céphalées (16% des EI de ce SOC).

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

En avril 2020, le laboratoire Novartis a identifié la sarcoïdose comme signal de sécurité pour l'association Mekinist/Tafinlar. La revue cumulative et détaillée des cas de sarcoïdose a permis d'établir une relation causale avec l'association Mekinist et Tafinlar dans 10 cas. Un signal de pharmacovigilance pour sarcoïdose a donc été ouvert pour l'association Tafinlar /Mekinist, puis clos. En septembre 2020, une mise à jour a été réalisée du CDS (*core data sheet* version 2.3) incluant la sarcoïdose en tant qu'effet indésirable peu fréquent (fréquence : 1/1 000 à 1/100). Lors de son évaluation le PRAC avait demandé que le risque de survenue de sarcoïdose soit ajouté dans les RCP et notices de Tafinlar et Mekinist. Une variation pour l'ajout de cette nouvelle information de sécurité dans les RCP et notices de Tafinlar et Mekinist a été soumise en décembre 2020. Par ailleurs, le PRAC avait demandé que les lésions neurologiques (avec un focus sur les neuropathies périphériques) fassent l'objet d'un suivi particulier. Le signal lésions neurologiques continuera à faire l'objet d'un suivi lors du prochain PSUR. Les risques et informations manquantes mentionnés dans le PGR continuent à faire l'objet d'un suivi de pharmacovigilance de routine.

8.3.6 Données issues du RCP

Selon le RCP de MEKINIST et TAFINLAR (rubrique 4.8 Effets indésirables) :

« Les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 20\%$) pour le tramétinib en association au dabrafénib ont été : pyrexie, fatigue, nausées, frissons, céphalée, diarrhée, vomissement, arthralgie et éruption cutanée ».

8.4 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT

8.4.1 Etude rétrospective multicentrique observationnelle de l'association dabrafénib-tramétinib en situation de vie réelle dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC présentant une mutation BRAF V600)

L'étude BLADE est une étude nationale, rétrospective, observationnelle, descriptive et multicentrique, réalisée en vie réelle, dont l'objectif était d'évaluer le taux de survie globale à 12 mois des patients atteints de CBNPC métastatique muté BRAF V600 et traités par l'association TAFINLAR/ MEKINIST en seconde ligne de traitement et plus. L'étude a inclus 170 patients entre le 1^{er} mars 2018 et le 3 décembre 2021. Le recueil de données a été réalisé par des attachés de recherche clinique de l'Inter-groupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT).

Pour les **119 patients mutés V600E** et traités par l'association en 2^{ème} ligne et plus, ils étaient majoritairement des femmes (50,4%), avec un âge médian de 68,3 ans, fumeurs (6,8% ; n=8) ou anciens fumeurs (61,9% ; n=73), avec un statut ECOG 0-1 (82,5%). Les caractéristiques de la tumeur étaient principalement un adénocarcinome (95%).

Parmi les **128 patients mutés BRAF V600** ayant bénéficié d'un traitement médicamenteux antérieur au traitement par TAFINLAR (dabrafénib) / MEKINIST (tramétinib), 59,4% ont reçu une chimiothérapie, 13,3% une immunothérapie et 27,3% une association chimiothérapie couplée à une immunothérapie.

Une médiane de survie globale de 19,7 mois (IC95% [15,7 ; 26,9]) a été rapportée pour les patients mutés BRAF V600E traités en 2^{ème} ligne et plus par l'association TAFINLAR (dabrafénib) / MEKINIST (tramétinib). A 12 mois, le taux de survie a été de 67,4% (IC95% [57,8 ; 75,3]).

Chez les 119 patients traités en 2^{ème} ligne et plus, la survie sans progression a été de 10,4 mois (IC95% [7,3 ; 13,1]). Le taux de SSP à 6 mois a été de 65,4% (IC95% [55,7 ; 73,5]) et de 43,7% (IC95% [33,9 ; 53,1]) à 12 mois. Une réponse complète a été observée chez 6,5% (n=7 ; IC95% [1,9 ; 11,2]), partielle chez 67,3% (n=72 ; IC95% [58,4 ; 76,2]) et objective chez 73,8% (n=79 ; IC95% [65,5 ; 82,2]) des patients traités en 2L+. Quatre patients ont progressé sous traitement (3,7%).

8.5 Données d'utilisation

➔ Données de prescription et/ou de vente

TAFINLAR (dabrafénib) / MEKINIST (tramétinib) fait l'objet depuis décembre 2020 d'un remboursement dans le « traitement des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600E, en 2^{ème} ligne de traitement et plus » (publication au JO du 4 décembre 2020). Les données de vente ont donc été extraites à compter de janvier 2021.

Du fait d'une dispensation principalement en officine, il n'est pas possible d'obtenir de façon précise la répartition des volumes vendus entre ses différentes indications (l'association TAFINLAR (dabrafénib) / MEKINIST (tramétinib) est également indiquée dans le traitement du mélanome).

En janvier 2021, le nombre de boîtes vendues de Tafinlar 50 mg et 75 mg, toutes indications confondues, étaient respectivement de 196 et 1076. En décembre 2021, ces chiffres étaient de 251 et 1177.

En janvier 2021, le nombre de boîtes vendues de Mekinist 0,5 mg et 2 mg, toutes indications confondues, étaient respectivement de 821 et 1016. En décembre 2021, ces chiffres étaient de 945 et 1167.

8.6 Résumé & discussion

La demande de réévaluation du SMR de l'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) concerne une indication restreinte par rapport à l'AMM et la précédente évaluation de la CT, à savoir en 2^{ème} ligne de traitement ou plus du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, porteur d'une mutation BRAF V600E, après échec des traitements standards actuels (chimiothérapie +/- immunothérapie).

Pour rappel, dans son avis du 8 janvier 2020, la Commission a octroyé un SMR faible dans cette indication et avait conditionné le maintien de cet SMR à la mise en place d'un recueil de données observationnelles des patients traités par cette association pour un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600 en vue d'une réévaluation dans un délai de 2 ans. Cette demande de réévaluation ne remet donc pas en cause les conclusions concernant la 1^{ère} ligne de traitement (cf. avis du 7 mars 2018).

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Les résultats de l'étude BRF113928 de phase II, non comparative chez des patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF ont déjà été pris en compte par la Commission dans son avis du 8 janvier 2020 avec une actualisation à 5 ans des données à la date du présent avis. Seule la cohorte B est concernée par le champ de la réévaluation, en 2^{ème} ligne de traitement et plus. Les 57 patients analysés dans la cohorte B avaient reçu une ligne de traitement (67 %) ou ≥ 2 lignes (33 %) de traitement. Le traitement antérieur comprenait un doublet à base de sels de platine (98 %), les chimiothérapies les plus utilisées étant le carboplatine (69 %), le pémétrexed (46 %) et le cisplatine (42 %). Lors de l'analyse finale de la cohorte B, le taux de réponse globale était de 68,4% (IC95% [54,8 ; 80,1]), similaire à celui évalué par les investigateurs qui était de 63,2% (IC95% [49,3 ; 75,6]), dont 58 % de réponses partielles et 5% de réponse complète. Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude.

Le laboratoire a déposé les résultats d'une comparaison indirecte entre l'étude pivot BRF113928 et la cohorte américaine Flatiron. La cohorte rétrospective américaine Flatiron a inclus des patients atteints d'un CBNPC de stade IIIB, IIIC, IVA et IVB. Aucune différence significative en termes de survie globale, qui était le critère de jugement principal de cette comparaison indirecte, ou de survie sans progression n'a été démontrée. Par ailleurs, la comparaison indirecte a comparé l'association à l'immunothérapie de 2^{ème} ligne après une première ligne de chimiothérapie, ce qui ne correspond plus à la prise en charge thérapeutique actuelle, qui recommande l'immunothérapie en 1^{ère} ligne, quand cela est possible.

L'étude rétrospective GFPC a inclus 40 patients mutés BRAF V600E dont 31 ont reçu le traitement par TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) en 2^e ligne ou plus. On note que 90% avaient été traités par chimiothérapie en 1^{ère} ligne, ce qui n'est plus aujourd'hui le standard de traitement.

L'étude BLaDE est une étude nationale, rétrospective, observationnelle dont l'objectif était d'évaluer le taux de survie globale à 12 mois des patients atteints de CBNPC métastatique muté BRAF V600 et traités par l'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) en seconde ligne de traitement et plus. Le recueil de données (rétrospectives) a été réalisé sur 6 mois (entre le 1/03/2018 et le 3/12/2021). 163 patients avaient une mutation BRAF V600E, dont 119 ont été traités en 2^e ligne, et 44 en 1^{ère} ligne. La médiane de survie globale suggérée était de 19,7 mois en 2^e ligne, 24,1 mois en 1^{ère} ligne. Les taux de survie globale à 12 mois, 18 et 24 mois suggérés étaient respectivement de 67%, 57% et 47%.

→ Tolérance

Le profil de tolérance de l'association semble être similaire à celui observé dans le traitement du mélanome et gérable par des adaptations posologiques ou interruptions de traitement, en cas de fièvre notamment qui était l'effet indésirable le plus fréquent (56%, n=52). Toutes lignes confondues, des EI reliés au traitement ont concerné 89% des patients (n=83) et étaient la fièvre (52%), les nausées (42%), la sécheresse cutanée (33%), les vomissements (30%), les diarrhées (23%), les œdèmes périphériques (22%), la perte d'appétit (22%) et les rash cutanés (20%). Des EI graves liés au traitement sont apparus chez 43% des patients (n=40/93). Les EI de grades 3/4 les plus fréquents (≥5%) étaient l'hypertension, l'hyponatrémie, la neutropénie, la fièvre, la dyspnée, l'anémie et l'augmentation des alanine aminotransférase (ALAT). Dans cette même population de référence, les EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement ont touché 25% des patients (n=23). Enfin, 9% des patients (n=8) ont eu au moins un EIG fatal.

→ Discussion

En résumé, compte tenu :

- des données cliniques disponibles issues principalement d'une étude de cohorte de phase II non comparative, ouverte, indiquant un taux de réponse globale de 68,4% chez des patients ayant un CBNPC porteur de la mutation BRAF V600E, avec 5% de réponse complète (n=3) ;
- du besoin médical identifié en 2^{ème} ligne de traitement et plus, dans un contexte où l'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) est le seul traitement disposant d'une AMM spécifique à la mutation BRAF V600 ;
- des données observationnelles, notamment françaises, laissant présager d'un intérêt de la molécule ;
- de l'absence de données chez les patients traités antérieurement par immunothérapie, traitement de référence en 1^{ère} ligne ;
- de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale dans les données de comparaison indirecte (la cohorte B de l'étude pivot BRF113928 versus la cohorte Flatiron) ;

l'impact de TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) sur la morbidité est difficile à quantifier. L'impact sur la mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) n'apporte pas une réponse supplémentaire au besoin médical non couvert.

8.7 Programme d'études

Sans objet.

9. Place dans la stratégie thérapeutique

En dehors des mutations ou translocations où des thérapies ciblées sont disponibles, le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules repose sur une immunothérapie avec ou sans chimiothérapie à base de sels de platine indépendamment du statut BRAF.

Dans une étude cas-contrôle française rétrospective, il semble que le pemetrexed soit le doublet permettant la meilleure survie chez les patients avec mutation de BRAF. En seconde ligne, l'immunothérapie est préconisée chez les patients en échec à la chimiothérapie seule. L'utilisation de

l'immunothérapie chez ces patients peut être considérée dans les mêmes conditions que chez les patients non mutés. Dans l'étude ImmunoTarget, les patients ayant une altération de BRAF avaient un taux de contrôle de 54% sous immunothérapie seule en monothérapie, semblant peu impacté par le statut PDL1. Il existe toutefois une différence numérique nette entre les BRAF non V600E (médiane de survie sans progression à 4,1 mois) et les V600E (médiane de survie sans progression à 1,8 mois).

Place dans la stratégie thérapeutique :

L'association TAFINLAR / MEKINIST (dabrafenib/trametinib reste une option de traitement de 2ème ligne et plus, après échec d'une chimiothérapie et/ou d'une immunothérapie, chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur de la mutation BRAF V600E.

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 Service Médical Rendu

- ➔ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un traitement spécifique du CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600 à visée curative.
- ➔ Faute de comparaison aux alternatives disponibles et considérant les faiblesses méthodologiques des données fournies, le rapport efficacité/effets indésirables de TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) dans le traitement du CBNPC avancé en 2ème ligne de traitement et plus, est faible en cas de mutation BRAF V600E.
- ➔ Il existe des alternatives médicamenteuses en 2ème ligne de traitement et plus, représentées par les monochimiothérapies utilisées indépendamment du statut BRAF, cependant l'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) est le seul traitement autorisé ciblant la mutation BRAF V600.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de seconde ligne ou plus.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité du CBNPC, en particulier à un stade avancé ;
- la faible incidence des CBNPC porteurs d'une mutation BRAF V600E ;
- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale ou de qualité de vie ;
- l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et la réponse incertaine au besoin médical partiellement couvert identifié ;

l'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) 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 TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) reste faible uniquement dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules

(CBNPC) avancé ayant une mutation BRAF V600E, en 2^{ème} ligne de traitement ou plus, après échec des traitements standards actuels (chimiothérapie et/ou immunothérapie).

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 uniquement dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé porteur d'une mutation BRAF V600E, en 2^{ème} ligne de traitement ou plus, après échec des traitements standards actuels (chimiothérapie et/ou immunothérapie) et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 100%

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte les nouvelles données versées au dossier fondées sur :

- des données de suivi de l'étude pivot non comparative,
- des données d'études rétrospectives,

la Commission considère que l'amélioration du service médical rendu (ASMR) attribuée à l'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) dans son avis du 8 juin 2020 reste inchangée à savoir une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients ayant un CBNPC porteur de la mutation BRAF V600E, en 2^{ème} ligne de traitement et plus, après échec d'une chimiothérapie et/ou d'une immunothérapie.

10.3 Population cible

La population cible de TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) correspond aux patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600E, en 2^{ème} ligne de traitement et plus, après échec des traitements antérieurs (chimiothérapie et/ou immunothérapie).

Les données d'incidence seront utilisées pour l'estimation de la population cible. Les données de survie globale des patients dont la tumeur a une mutation du gène BRAF V600E sont hétérogènes et rendent difficile une estimation de la prévalence. Selon les dernières projections, il est estimé que 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués en France pour l'année 2018.¹⁵ Le CBNPC représente 85 % de ces cas¹⁶, soit 39 408 nouveaux patients par an.

Selon l'étude KBP-201017, 67,8 % des patients atteints d'un CBNPC étaient diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique (stade IIIb à IV), soit 26 718 patients. Par ailleurs, on estime que parmi les cancers diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé (stade I à IIIa), environ 40 % évolueront vers un stade avancé ou métastatique, soit 5 075 patients. Ainsi, le nombre de patients incidents atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique et potentiellement éligibles à une 1^{ère} ligne de traitement est estimé à 31 793 patients en France.

15 INCa. Les chiffres du cancer en France (mise à jour 2019). Disponible sur le site : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon> (consulté le 08/10/2019)

16 HAS. INCa. Guide du parcours de soins. Cancers broncho-pulmonaires. Juillet 2013.

17 Locher C, Debieuvre D, Coëtmeur D et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. Lung Cancer 2013; 81: 32-38.

Les mutations du gène BRAF sont retrouvées dans 2 % des CBNPC¹⁸, soit environ 635 patients. BRAF V600E représente environ la moitié des mutations du gène BRAF⁴, soit environ 318 patients. A noter que la fréquence des mutations BRAF V600 autre que V600E n'est pas connue.

En considérant que :

- le réarrangement BRAF V600E est généralement retrouvé chez les patients ayant un CBNPC non épidermoïde, ce sous-type de CBNPC représente environ 75 % des cas, soit 238 patients,
- la moitié des patients est susceptible de recevoir un traitement de 2ème ligne¹², soit 119 patients,

La population cible des patients ayant un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600E et éligible à un traitement de 2ème ligne et plus, après échec des traitements antérieurs (chimiothérapie et/ou immunothérapie) est estimée à 120 patients.

11. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Les conditionnements de MEKINIST et de TAFINLAR sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

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

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 31 mars 2022. Date d'examen et d'adoption : 5 octobre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)	Association De l'Air ! Association Patients en Réseau
Expertise externe	Non
Présentations concernées	TAFINLAR 50 mg, gélule – Boîte de 120 gélules (CIP : 34009 275 496 7 0) TAFINLAR 75 mg, gélule – Boîte de 120 gélules (CIP : 34009 275 497 3 1) MEKINIST 0,5 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 279 443 5 2) MEKINIST 2 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 279 447 0 3)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA S.A. S
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	TAFINLAR : 26 août 2013 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. 25 août 2015 : extension d'indication en association au tramétinib dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. 29 mars 2017 : extension d'indication en association au tramétinib dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une mutation BRAF V600. 27 août 2018 : extension d'indication en association au tramétinib en traitement adjuvant des patients adultes atteints de mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600 après résection complète. MEKINIST : 30 juin 2014 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. 25 août 2015 : extension d'indication en association au dabrafénib dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. 27 mars 2017 : extension d'indication en association au dabrafénib dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une mutation BRAF V600. 27 août 2018 : extension d'indication en association au dabrafénib en traitement adjuvant des patients adultes atteints de mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600 après résection complète.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Code ATC	L01EC02 Dabrafénib L01EE01 Tramétinib

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire