

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

COTELLIC (cobimetinib), anti MEK inhibiteur de protéine kinase

Progrès thérapeutique modéré en 1^{ère} ligne de traitement du mélanome non résecable ou métastatique, chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600

L'essentiel

- ▶ COTELLIC a l'AMM en association au vemurafenib, dans le traitement des adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.
- ▶ Son association au vemurafenib (ZELBORAF) permet d'obtenir une amélioration en termes de survie sans progression (+3,7 mois) et de survie globale (+4,9 mois) par rapport au vemurafenib seul.
- ▶ Comme l'association trametinib/dabrafenib (MEKINIST/TAFINLAR), l'association cobimetinib/vemurafenib est un traitement de 1^{ère} ligne dans cette indication.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résecable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de la présence d'une mutation B-RAF de la tumeur :
En cas de mutation B-RAF, en première intention une bithérapie associant un inhibiteur de B-RAF à un inhibiteur de MEK est instaurée : vemurafenib (ZELBORAF) / cobimetinib (COTELLIC) ou dabrafenib (TAFINLAR) / trametinib (MEKINIST).
La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue et notamment le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en première ligne.
- En deuxième ligne de traitement, le nivolumab et le pembrolizumab sont recommandés. L'association d'un inhibiteur de BRAF et d'un inhibiteur de MEK n'est pas recommandée en deuxième ligne de traitement chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de B-RAF en monothérapie en première ligne de traitement.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
COTELLIC, en association au vemurafenib (ZELBORAF), est un traitement de 1^{ère} ligne dans la prise en charge du mélanome non résecable ou métastatique porteur de la mutation B-RAF au même titre que l'association trametinib/dabrafenib.

Données cliniques

- Le cobimetinib a principalement été évalué dans une étude de phase III randomisée double aveugle ayant comparé l'association cobimetinib/vemurafenib au vemurafenib seul chez 495 patients atteints d'un mélanome localement avancé non résecable ou métastatiques porteurs de la mutation BRAF V600 non traités au préalable. L'association cobimetinib/vemurafenib a montré sa supériorité versus vemurafenib seul sur :
 - la médiane de survie sans progression (critère principal) : 9,9 mois versus 6,2 mois, soit un gain absolu de 3,7 mois : HR=0,51 IC 95% = [0,39 ; 0,68] ;
 - le pourcentage de réponse objective : 67,6% versus 44,8%, soit une différence de 22,8% IC 95% = [14,1 ; 31,6] ;
 - la médiane de survie globale : 22,3 mois versus 17,4 mois, soit un gain absolu de 4,9 mois (HR = 0,70 IC 95% = [0,55 ; 0,90]).
- Plus de patients du groupe cobimetinib/vemurafenib que ceux du groupe vemurafenib ont eu au moins un événement indésirable (EI) grave (37,2% versus 28,0%) et au moins un EI de grade 3 ou plus (75,3% versus 61,4%). Dans cette étude l'incidence de la toxicité cutanée (carcinome épidermoïde et kératoacanthome) a été plus faible sous l'association cobimetinib/vemurafenib que celle connue pour la monothérapie par vemurafenib.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par COTELLIC est important.
- Comme l'association trametinib / dabrafenib, COTELLIC en association au vemurafenib, apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique du mélanome non résecable ou métastatique muté BRAF V600.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 18 mars 2016 (CT-14929) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »