

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
20 janvier 2016**

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 16 décembre 2015  
a fait l'objet d'une audition le 20 janvier 2016*

**trametinib****MEKINIST 0,5 mg, comprimé pelliculé****B/30 comprimés (CIP : 34009 279 443 5 2)****MEKINIST 2 mg, comprimé pelliculé****B/30 comprimés (CIP : 34009 279 447 0 3)**

Laboratoire NOVARTIS PHARMA

Code ATC	<b>L01XE25 (inhibiteurs de la protéine kinase)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« - Le trametinib est indiqué en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. »</b>

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<b>MEKINIST (trametinib), en association au dabrafenib, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du mélanome non résecable ou métastatique ayant une mutation B-RAF V600.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>MEKINIST en association au dabrafenib est un traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique du mélanome non résecable ou métastatique porteur de la mutation B-RAF V600.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 30/06/2014 (procédure centralisée) Date d'extension de l'AMM en association au dabrafenib : 25/08/2015 (procédure centralisée)  PGR Européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de la protéine kinase L01XE25 trametinib

## 02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité MEKINIST (trametinib) 0,5 mg et 2 mg, comprimés pelliculés, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le trametinib fait partie d'une nouvelle classe pharmaco-thérapeutique indiquée dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients mutés B-RAF : les Inhibiteurs des protéines kinases MEK ou anti-MEK.

Le trametinib est un inhibiteur allostérique, réversible et hautement sélectif de l'activation du signal régulé par MEK 1 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1) et MEK2. Les protéines kinases MEK sont des composants de la voie régulée par la kinase ERK (extracellular signal related kinase). Dans le mélanome et d'autres cancers, cette voie est souvent activée par des formes mutées de B-RAF qui activent MEK. Le trametinib inhibe l'activation de MEK par B-RAF et inhibe l'activité de la kinase MEK.

Le trametinib a d'abord obtenu une AMM en monothérapie puis une extension d'indication en association au dabrafenib. Le laboratoire sollicite uniquement l'inscription pour son indication « en association au dabrafenib. »

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« - **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.**

- 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 ».

## 04 POSOLOGIE

---

« Le traitement par trametinib doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Avant de prendre trametinib, les patients doivent avoir la confirmation, par un test validé, qu'ils sont atteints d'une tumeur avec mutation BRAF V600.

### Posologie

La dose recommandée de trametinib, utilisée en monothérapie ou en association au dabrafenib, est de 2 mg une fois par jour. La dose recommandée de dabrafenib, quand il est utilisé en association au trametinib, est de 150 mg deux fois par jour.

### Omission d'une dose

Si une dose de trametinib est oubliée, ne pas prendre la dose s'il reste moins de 12 heures avant la prise suivante.

Si une dose de dabrafenib est omise, lorsque trametinib est donné en association au dabrafenib, ne pas prendre la dose de dabrafenib s'il reste moins de 6 heures avant la prise suivante.

### Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

### Adaptations posologiques

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une réduction de dose, un arrêt du traitement, ou une interruption temporaire du traitement (voir Tableaux 1 et 2 du RCP : recommandations relatives à la réduction des doses et schéma d'adaptation posologique).

Il n'est pas recommandé d'effectuer des adaptations posologiques en cas de survenue d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC) ou d'un nouveau mélanome primitif (voir le RCP de dabrafenib pour plus d'informations)

Si des toxicités liées au traitement surviennent au cours de l'utilisation de trametinib en association au dabrafenib, les doses des deux traitements doivent simultanément être réduites, interrompues ou arrêtées. Les exceptions pour lesquelles des adaptations posologiques sont nécessaires pour un seul des deux traitements sont détaillées dans le RCP pour la pyrexie, l'uvéïte, les tumeurs malignes non cutanées RAS mutées, et l'allongement de l'intervalle QT (toxicités principalement liées au dabrafenib), et ci-dessous pour la réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), l'occlusion de la veine rétinienne (OVR), le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEP), et les atteintes pulmonaires interstitielle/pneumopathies (toxicités principalement liées au trametinib).

### *Diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)/ dysfonction ventriculaire gauche*

Le traitement par trametinib doit être interrompu chez les patients présentant une diminution absolue > 10 % et asymptomatique de la fraction d'éjection du ventricule gauche par rapport à la valeur initiale et avec une valeur de la fraction d'éjection inférieure à la limite inférieure de la normale de l'établissement. Aucune adaptation posologique de dabrafenib n'est requise lorsque trametinib est pris en association au dabrafenib. Si la fraction d'éjection ventriculaire gauche se rétablit, le traitement par trametinib peut être repris mais à une dose réduite d'un palier et sous surveillance clinique étroite.

En cas de dysfonction ventriculaire gauche de grade 3 ou 4 ou si la fraction d'éjection ventriculaire gauche ne s'est pas rétablie, le traitement par trametinib doit être définitivement arrêté.

### *Occlusion de la veine rétinienne et décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine*

Si les patients signalent l'apparition d'un trouble de la vision, comme une diminution de la vision centrale, une vision floue ou une perte de l'acuité visuelle durant le traitement par trametinib, une évaluation ophtalmologique doit être rapidement réalisée. Le traitement par trametinib, qu'il soit pris en monothérapie ou en association au dabrafenib, doit être arrêté définitivement si une occlusion de la veine rétinienne est diagnostiquée durant le traitement. Aucune adaptation

posologique de dabrafenib n'est requise lorsque trametinib est pris en association au dabrafenib. Si un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (décollement de la rétine) est diagnostiqué durant le traitement, suivre les modifications de posologie du trametinib indiquées dans le Tableau 3 (voir RCP).

#### *Atteinte pulmonaire interstitielle/pneumopathie*

Le traitement par trametinib doit être suspendu chez les patients pour lesquels une atteinte pulmonaire interstitielle ou pneumopathie est suspectée, incluant les patients présentant de nouveaux symptômes ou signes pulmonaires ou une progression de symptômes ou signes préexistants incluant une toux, une dyspnée, une hypoxie, un épanchement pleural ou des infiltrats pulmonaires, dans l'attente des résultats des investigations cliniques. Le traitement par trametinib doit être définitivement arrêté chez les patients avec un diagnostic avéré de pneumopathie ou atteinte pulmonaire interstitielle associée au traitement. Aucune adaptation de posologie de dabrafenib n'est requise lorsque trametinib est pris en association au dabrafenib en cas d'atteinte pulmonaire interstitielle ou de pneumopathie. »

## **05 BESOIN THERAPEUTIQUE**

---

Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, lié à la transformation maligne de cellules pigmentaires de la peau, les mélanocytes.

Le taux de survie à 5 ans passe de 88% en cas de détection à un stade précoce, à 18% pour les stades III avancés non résecables, et à moins de 5% pour les mélanomes de stade IV (stade métastatique)<sup>1</sup>.

La prise en charge actuelle en première ligne de traitement, du mélanome avancé (non résecable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas d'une mutation B-RAF de la tumeur (retrouvée dans 38% des cas<sup>2</sup>).

- En l'absence de mutation B-RAF et selon les recommandations de l'ESMO<sup>3</sup> et du NCCN<sup>4</sup>, le nivolumab (OPDIVO) et le pembrolizumab (KEYTRUDA) sont l'option préférentielle pour la première ligne de traitement. La place de la chirurgie de la métastase, de la radiothérapie complémentaire ou de la radio chirurgie doit être discutée.

En deuxième ligne de traitement, l'ipilimumab représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTL4 (ipilimumab) après évolution sous anti-PD1.

- En cas de mutation B-RAF, le choix du traitement en première intention passe par une thérapie ciblée représentée aujourd'hui par le vemurafenib (ZELBORAF) ou le dabrafenib (TAFINLAR) en monothérapie. La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue<sup>3</sup> 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<sup>3,4</sup>.

Les thérapies dans le traitement du mélanome sont en constante évolution ces dernière années, néanmoins il existe toujours un réel besoin thérapeutique pour de nouveaux médicaments qui doivent être soumis à divers objectifs : augmentation de la survie globale, amélioration de la tolérance et de la qualité de vie des patients et amélioration des taux de réponse.

---

<sup>1</sup> Avis YERVOY du 19/11/2014

<sup>2</sup> INCa. Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2013. Novembre 2014.

<sup>3</sup> Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26:126-32

<sup>4</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 3.2015

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Classe pharmacothérapeutique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ZELBORAF (vemurafenib) <i>ROCHE</i>	Inhibiteurs des protéines kinases B-RAF	En monothérapie : patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600	03/10/2012	Important	ASMR modérée (niveau III) dans la stratégie de traitement du mélanome non résecable ou métastatique et porteur d'une mutation B-RAF V 600	Oui
TAFINLAR (dabrafenib) <i>NOVARTIS PHARMA</i>	Inhibiteurs des protéines kinases B-RAF	En monothérapie : patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600	07/05/2014	Important	ASMR V dans la prise en charge actuelle du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600	Oui
YERVOY (ipilimumab) <i>BRISTOL-MYERS SQUIBB</i>	Anticorps monoclonal Anti-CTLA-4	YERVOY est indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes	14/12/2011 19/11/2014	Important	AMSR mineure (niveau IV) dans la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement AMSR V en première ligne de traitement des mélanomes avancés de l'adulte	Oui
OPDIVO (nivolumab) <i>BRISTOL-MYERS SQUIBB</i>	Anticorps monoclonal Anti-PD-1	Indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)	13/01/2016	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)	-
KEYTRUDA (pembrolizumab) <i>MSD</i>	Anticorps monoclonal Anti-PD-1	Indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)	En cours d'évaluation	-	-	-

**A titre d'information, les spécialités DETICENE, (dacarbazine), MUPHORAN (fotémustine), BICNU (carmustine), BELUSTINE (iomustine) ont une AMM dans l'indication « mélanomes malins » mais ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents en première ligne de traitement chez les patients porteurs d'une mutation B-RAF.**

## 06.2 Autres technologies de santé

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

### ► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Australie	OUI	Population d'AMM
Europe		Evaluation en cours

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni :

- Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'association trametinib + dabrafenib versus dabrafenib en monothérapie chez des patients ayant une mutation de B-RAF : étude COMBI-d (MEK155306).
- Une étude de phase III, randomisée, en ouvert ayant comparé l'association trametinib + dabrafenib versus vemurafenib en monothérapie chez des patients mutés B-RAF : étude COMBI-v (MEK116513).
- Une étude de phase I/II, randomisée en ouvert, chez des patients atteints d'un mélanome avancé non résécable ayant une mutation de B-RAF : étude BRF113220. Son objectif était d'évaluer l'activité anti-tumorale du trametinib à différentes doses (1 ou 2 mg) en association au dabrafenib en termes de survie sans progression, pourcentage de réponse objective et durée de réponse) et de tolérance. En raison de son schéma, elle ne sera pas présentée ci-après.

#### 8.1.1 Etude COMBI-d (MEK155306)<sup>5</sup>

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de démontrer la supériorité en première ligne de traitement métastatique l'association trametinib + dabrafenib versus dabrafenib en monothérapie chez 423 patients adultes ayant un mélanome non résécable ou métastatique et porteurs d'une mutation de B-RAF.

<sup>5</sup> Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med. 2014;371:1877-88

### **Schéma thérapeutique**

La randomisation a été stratifiée selon : le taux de LDH (> N supérieures versus ≤ N supérieures) et le type de mutation B-RAF (V600 E versus V600K).

Les patients du groupe trametinib + dabrafenib recevaient trametinib 2mg 1x/jour + dabrafenib 150 mg 2x/jour.

Les patients du groupe dabrafenib recevaient un placebo 1x/jour et dabrafenib 150 mg 2 x/jour.

### **Critères d'inclusion et de non-inclusion**

Les critères d'inclusion comprenaient notamment des patients :

- âgés de 18 ans ou plus ;
- atteints de mélanome histologiquement confirmé, avancé (stade III) non résecable ou métastatique (stade IV), non prétraité ;
- ayant un indice de performance ECOG 0 ou 1 ;
- porteurs de la mutation B-RAF V600.

Les critères de non-inclusion comprenaient notamment, les patients avec :

- des métastases cérébrales instables ;
- séropositif VIH, VHB ou VHC ;
- des antécédents de traitement par inhibiteurs de B-RAF ou inhibiteurs de MEK, ou des antécédents de traitement systémique pour leur maladie métastatique.

### **Critère principal de jugement**

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) définie comme la durée entre la randomisation et la première survenue de l'un des événements suivants : progression de la maladie ou décès, quelle qu'en soit la cause.

Les patients étaient évalués toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 56 puis toutes les 12 semaines.

### **Critères de jugement secondaires**

- Survie globale (SG) définie comme la durée entre la randomisation et la survenue du décès.
- Pourcentage de réponse objective (réponse complète + réponse partielle), réponse évaluée selon les critères RECIST.
- Durée de la réponse (mesurée à partir de la date d'obtention d'une réponse complète ou partielle jusqu'à la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient)

### **Critères exploratoires**

- Variations moyennes des scores de qualité de vie EORTC QLQ-C30 et EQ-5D.

### **Analyse statistique**

Population ITT : Tous les patients randomisés (n=423)

Il était prévu un total d'au moins 340 patients randomisés pour observer un *hazard ratio* de 0,5889 en termes de survie sans progression (SSP) entre les deux groupes de traitement, en supposant une médiane de SSP de 9 mois pour le groupe trametinib+dabrafenib par rapport à 5,3 mois pour le groupe placebo+dabrafenib, avec un risque alpha bilatéral de 0,05 et une puissance de 90%.

Une analyse primaire de la SSP était prévue lors de la survenue du 155<sup>ème</sup> événement (progression de la maladie ou décès) (hypothèses : HR=0.726, médiane de SSP 7,3 mois dans groupe trametinib + dabrafenib et 5,3 mois dans le groupe dabrafenib) puis cette analyse a finalement été prévue lors de la survenue du 193<sup>ème</sup> événement, à la suite d'un amendement consécutif à l'inclusion au total de 423 patients dans l'étude.

L'ensemble des critères de jugement (principal et secondaires) a été défini selon une analyse hiérarchique séquentielle en rapport avec les objectifs prédéfinis de cette étude. La survie globale (critère secondaire) était évaluée uniquement si une supériorité du groupe trametinib + dabrafenib versus dabrafenib était démontrée sur le critère principal de SSP.



L'analyse finale de la SG a été prévue au 220<sup>ème</sup> décès.

Une analyse intermédiaire de la survie globale au moment de l'analyse primaire du critère principal de survie sans progression était prévue. Le seuil de significativité a été calculé selon la méthode de dépense du risque alpha de Lan et DeMets, permettant ainsi une analyse intermédiaire flottante non préfixée, avec des bornes de type O'Brien-Fleming. Afin de conclure à un bénéfice clinique (supériorité) pour tramétinib + dabrafénib en termes de SG, la p-value (nominal) log-rank non ajustée devait être inférieure à 0,00014.

L'inclusion des patients a commencé le 04 mai 2012, l'analyse primaire de la survie sans progression a eu lieu le 26 août 2013 avec maintien du caractère aveugle jusqu'à l'analyse finale de la survie globale en date du 12 janvier 2015.

La comparaison entre les groupes de traitement sur le critère de jugement principal (SSP) et le premier critère secondaire (SG) a été réalisée en utilisant un test log-rank bilatéral ajusté sur 7 paramètres différents (genre, stade métastatique, statut ECOG,...). Le hazard ratio (HR) et son intervalle de confiance bilatéral correspondant ont été estimés en utilisant un modèle des risques proportionnels de Cox avec le bras de traitement pour unique co-variable et stratifié selon les facteurs précédemment cités.

### **Résultats :**

Au total, 423 patients ont été randomisés (population ITT) selon un ratio 1:1 soient 211 patients dans le groupe tramétinib + dabrafénib et 212 dans le groupe dabrafénib.

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les différents groupes de traitement. L'âge moyen des patients était de 55,2 ans (53% hommes). Le pourcentage de patients d'âge < 65 ans a été de 72% (305 patients), ≥ 65 ans a été de 28% (118).

### **Caractéristiques de la maladie à l'inclusion**

- Les patients inclus étaient en bon état général : 72% avaient un indice de performance ECOG de 0 et 27% un indice de 1.
- Le pourcentage de patients au stade IIIc était de 4%, 12% au stade IV métastatique M1a, 18% au stade M1b, et 66% au stade M1c.
- La répartition du nombre de sites métastatiques était la suivante : 54% des patients avaient moins de 3 sites métastatiques et 46% avaient 3 sites ou plus.
- Le pourcentage de patients porteurs d'une mutation B-RAF V600E était de 84% et V600K était de 16%.

Le pourcentage de patients ayant un taux de LDH inférieur ou égale aux valeurs normales supérieures était de 64%.

- La médiane d'ancienneté de la maladie était de 1,8 an.
- En termes d'antécédents thérapeutiques, 16% des patients avaient reçus un traitement adjuvant ou néo-adjuvant par immunothérapie.

### **Critère de jugement principal**

#### ***Survie sans progression***

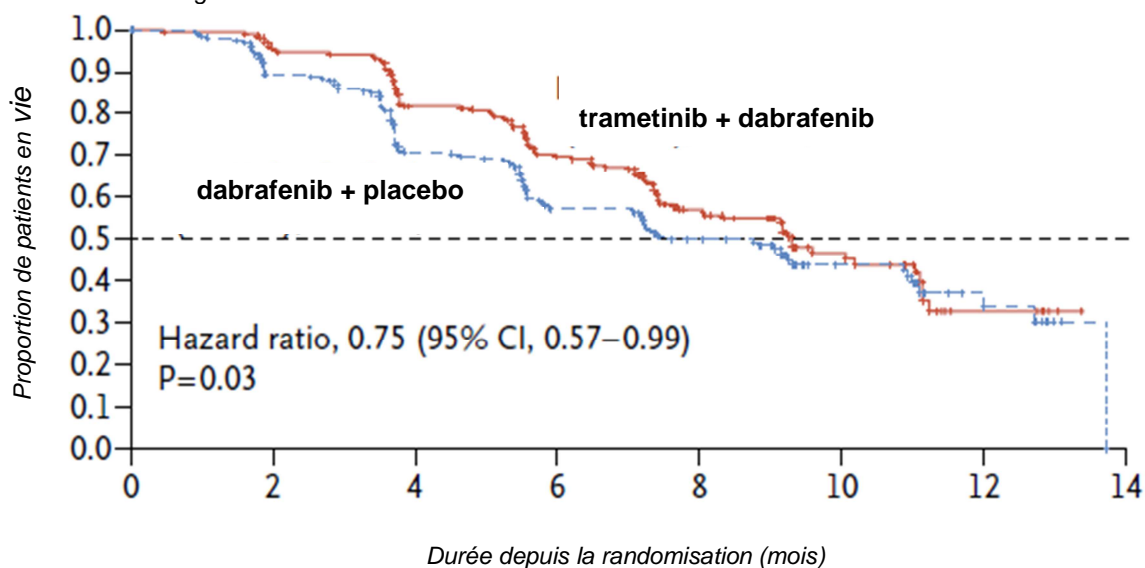
Analyse intermédiaire (= analyse finale de la SSP), en date du 26/08/2013

La médiane de survie sans progression (progression de la maladie ou décès) a été estimée à 9,3 mois dans le groupe tramétinib + dabrafénib versus 8,8 mois dans le groupe dabrafénib : HR = 0,75 ; IC95% = [0,57-0,99] ; p=0,035 (**figure 1**).

Au total, 48% (102/211) d'événements sont survenus dans le groupe tramétinib + dabrafénib et 51% (109/212) dans le groupe dabrafénib.

**Figure 1 : courbes de survie sans progression (Kaplan-meier).**

Source : *N Engl J Med*<sup>6</sup>



A titre informatif, lors de l'analyse finale de la survie globale en date du 12 janvier 2015, la médiane de survie sans progression a été atteinte dans les deux groupes de traitement. Elle a été de 11 mois dans le groupe trametinib + dabrafenib et de 8,8 mois dans le groupe dabrafenib

#### Critères de jugements secondaires

L'analyse hiérarchique séquentielle prévue au protocole, implique la démonstration de la supériorité de l'association trametinib + dabrafenib versus dabrafenib sur le critère de jugement principal (SSP), afin de pouvoir ensuite observer, évaluer et conclure de manière robuste sur le critère de jugement secondaire, à savoir la survie globale (SG). Dans cette étude il est donc justifié d'évaluer et de conclure sur les données de SG.

#### *Survie globale*

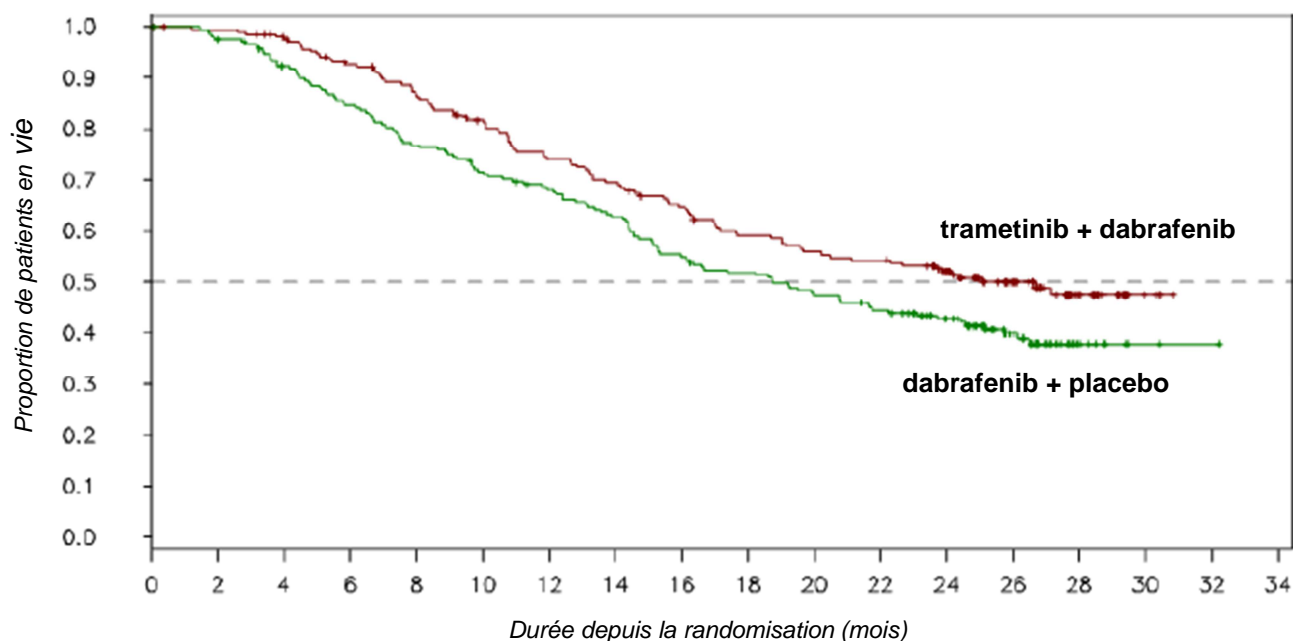
Analyse finale de la survie globale, en date du 12 janvier 2015

La médiane de survie globale a été estimée à 25,1 mois dans le groupe trametinib + dabrafenib versus 18,7 mois dans le groupe dabrafenib : HR = 0,71 ; IC95% = [0,55-0,92] ; p=0,011 (**Figure 2**).

Lors de cette analyse, 99 (47%) patients étaient décédés dans le groupe trametinib + dabrafenib et 123 (58%) dans le groupe dabrafenib.

**Figure 2 : courbes de survie globale (Kaplan-meier).**

Source : Rapport d'étude clinique.



Au moment de l'analyse finale de la SG, le pourcentage de réponse objective étaient de 69% (144/211 patients, réponse complète : 33/144) dans le groupe trametinib + dabrafenib et de 53% (112/212, réponse complète : 28/112) dans le groupe dabrafenib.

La durée médiane de réponse a été de 12,9 mois dans le groupe trametinib + dabrafenib versus 10,6 mois dans le groupe dabrafenib.

A titre informatif, les données de qualité de vie recueillies ont été les suivantes :

- Questionnaire EORTC-QLQ-C30 : en termes de qualité de vie globale, il est apparu une différence cliniquement significative uniquement à la semaine 80 avec une différence de 5,69 points en faveur du groupe trametinib + dabrafenib, cette différence est considérée comme mineure car comprise entre 5 et 10 points<sup>6</sup>.
- Questionnaire EQ-5D : Absence de différence (selon Pickard et al.<sup>7</sup>)

### 8.1.2 Etude COMBI-v (MEK116513)

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en ouvert, dont l'objectif était de démontrer la supériorité en première ligne de traitement métastatique de l'association trametinib + dabrafenib versus vemurafenib en monothérapie chez 704 patients adultes ayant un mélanome non résecable ou métastatique et porteurs d'une mutation de B-RAF.

#### **Schéma thérapeutique**

La randomisation a été stratifiée selon : le taux de LDH (> N supérieures versus ≤ N supérieures) et le type de mutation B-RAF (V600 E versus V600K).

Les patients du groupe trametinib + dabrafenib recevaient trametinib 2mg 1x/jour + dabrafenib 150 mg 2x/jour.

Les patients du groupe vemurafenib recevaient vemurafenib 960 mg 2 x/jour.

#### **Critères d'inclusion et de non-inclusion**

<sup>6</sup> Rapport d'étude Clinique MEK115306 du 30 mars 2015.

<sup>7</sup> Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.

Les critères d'inclusion comprenaient notamment des patients :

- âgés de 18 ans ou plus ;
- atteints de mélanome histologiquement confirmé, avancé (stade III) non résecable ou métastatique (stade IV), non prétraité ;
- ayant un indice de performance ECOG 0 ou 1 ;
- porteurs de la mutation B-RAF V600.

Les critères de non-inclusion comprenaient notamment, les patients avec :

- des métastases cérébrales instables ;
- séropositif VIH, VHB ou VHC ;
- antécédent de cancer dans les 3 ans précédant la randomisation ;
- des antécédents de traitement par inhibiteurs de B-RAF, inhibiteurs de MEK, ou ipilimumab ;
- un risque cardiovasculaire.

### **Critère principal de jugement**

Le critère de jugement principal était la survie globale (SG) définie comme la durée entre la randomisation et la survenue du décès.

Les patients étaient évalués toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 56 puis toutes les 12 semaines.

### **Critères de jugement secondaires**

- Survie sans progression (SSP) définie comme la durée entre la randomisation et la première survenue de l'un des événements suivants : progression de la maladie ou décès, quelle qu'en soit la cause.
- Pourcentage de réponse objective (réponse complète + réponse partielle), réponse évaluée selon les critères RECIST.
- Durée de la réponse (mesurée à partir de la date d'obtention d'une réponse complète ou partielle jusqu'à la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient)

### **Critères exploratoires**

- Variations moyennes des scores de qualité de vie EORTC QLQ-C30 et EQ-5D.

### **Analyse statistique**

Population ITT : Tous les patients randomisés (n=704)

Il était prévu un total d'au moins 694 patients randomisés avec la survenue d'au moins 288 décès pour observer un *hazard ratio* de 0,675 en termes de survie globale (SG) entre les deux groupes de traitement, en supposant une médiane de SG de 20 mois pour le groupe tramétinib+dabrafénib par rapport à 13,5 mois pour le groupe vemurafénib, avec un risque alpha bilatéral de 0,05 et une puissance de 90%.

Une analyse intermédiaire de la SG était prévue lors de la survenue de 70% des décès prévus soit après le 202<sup>ème</sup> décès.

Le seuil de significativité a été calculé selon la méthode de dépense du risque alpha de Lan et DeMets, permettant ainsi une analyse intermédiaire flottante non préfixée, avec des bornes de type O'Brien-Fleming. Afin de conclure à un bénéfice clinique (supériorité) pour tramétinib + dabrafénib en termes de SG, avec un HR < 0,6992, la p-value (nominale) ajustée devait être inférieure à 0,0148.

Au moment de l'analyse intermédiaire, 222 décès étaient recensés (77% du nombre prévu) par conséquent, le HR devait être inférieur à 0,7318 et la p-value nominale ajustée devait être inférieure à 0,0214.

Les critères de jugement secondaires n'ont pas été définis selon une analyse hiérarchique séquentielle en rapport avec les objectifs prédéfinis de cette étude.

L'inclusion des patients a commencé le 04 juin 2012, l'analyse de la survie globale a eu lieu le 17 avril 2014.

La comparaison entre les groupes de traitement sur le critère de jugement principal (SG) a été réalisée selon la méthode de Kaplan-Meier en utilisant un test log-rank bilatéral ajusté sur le taux de LDH à l'inclusion et le type de mutation B-RAF.

### **Résultats :**

Au total, 704 patients ont été randomisés (population ITT) selon un ratio 1:1 soient 352 patients dans le groupe trametinib + dabrafenib et 352 dans le groupe vemurafenib.

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les différents groupes de traitement. L'âge moyen des patients était de 54,2 ans (55% hommes). Le pourcentage de patients d'âge < 65 ans a été de 76% (538 patients), ≥ 65 ans a été de 24% (166).

#### Caractéristiques de la maladie à l'inclusion

- Les patients inclus étaient en bon état général : 70% avaient un indice de performance ECOG de 0 et 29% un indice de 1.
  - Le pourcentage de patients au stade IIIc était de 6%, 15% au stade IV métastatique M1a, 18% au stade M1b, et 61% au stade M1c.
  - La répartition du nombre de sites métastatiques était la suivante : 54% des patients avaient moins de 3 sites métastatiques et 46% avaient 3 sites ou plus.
  - Le pourcentage de patients porteurs d'une mutation B-RAF V600E était de 89%, B-RAF V600K était de 10% et des deux mutations était de 1%.
- Le pourcentage de patients ayant un taux de LDH inférieur ou égale aux valeurs normales supérieures était de 67%.
- En termes d'antécédents thérapeutiques, 22% des patients avaient reçu un traitement adjuvant ou néo-adjuvant par immunothérapie.

#### Critère de jugement principal

##### *Survie globale*

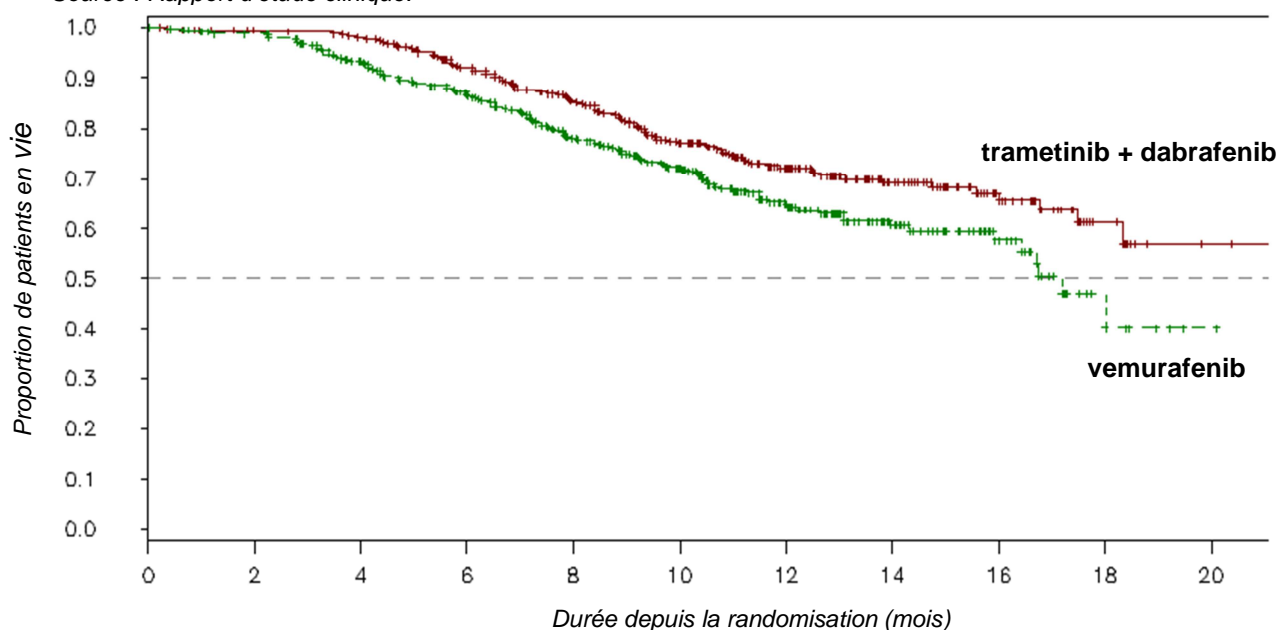
Au moment de l'analyse intermédiaire (avril 2014), 222 patients étaient décédés soit 77% du nombre de décès prévus au protocole pour l'analyse finale.

Lors de cette analyse, 100 (28%) patients étaient décédés dans le groupe trametinib + dabrafenib et 122 (35%) dans le groupe vemurafenib : HR = 0,69 ; IC95% = [0,53-0,89] ; p=0,005 (soit p<0,0214 prévue sur cette analyse intermédiaire, soit p<0,05 de l'étude) (**Figure 3**).

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe trametinib + dabrafenib et a été estimée à 17,2 mois dans le groupe vemurafenib.

**Figure 3 : courbes de survie globale (Kaplan-meier)**

Source : Rapport d'étude clinique.



A titre informatif, lors d'une analyse effectuée en date du 13 mars 2015, 155 (44%) patients étaient décédés dans le groupe trametinib + dabrafenib et 195 (55%) dans le groupe vemurafenib. La médiane de survie globale a été estimée à 25,6 mois dans le groupe trametinib + dabrafenib et a été de 18,0 mois dans le groupe vemurafenib.

### Critères de jugements secondaires

Aucune analyse hiérarchique séquentielle n'était prévue au protocole, ainsi les critères de jugement secondaires, à savoir la survie sans progression (SSP) et le pourcentage de réponse objective sont présentés à titre d'information.

La médiane de survie sans progression (progression de la maladie ou décès) a été de 11,4 mois dans le groupe trametinib + dabrafenib versus 7,4 mois dans le groupe vemurafenib : HR = 0,56 ; IC95% = [0,46-0,69].

Au total, 47% (166/352) d'événements sont survenus dans le groupe trametinib + dabrafenib et 62% (109/352) dans le groupe vemurafenib.

Le pourcentage de réponse objective étaient de 64% (226/352 patients, réponse complète : 47/226) dans le groupe trametinib + dabrafenib et de 51% (180/352, réponse complète : 27/180) dans le groupe vemurafenib.

La durée médiane de réponse a été de 13,8 mois dans le groupe trametinib + dabrafenib versus 7,5 mois dans le groupe vemurafenib.

A titre informatif, les données de qualité de vie recueillies ont été les suivantes :

- Questionnaire EORTC-QLQ-C30 : en termes de qualité de vie globale, il est apparu une différence cliniquement significative et considérée comme mineure<sup>8</sup> en faveur du groupe trametinib + dabrafenib aux semaines 8, 16, 32, 40, 48 et au moment de la progression de la maladie.
- Questionnaire EQ-5D : en termes de qualité de vie globale, il est apparu une différence cliniquement significative en faveur du groupe trametinib + dabrafenib aux semaines 8, 16, 24, 40, 48 et au moment de la progression de la maladie (différence >7 points sur 100)<sup>7</sup>.

## **08.2 Tolérance**

### **8.2.1 Etude COMBI-d (MEK155306)**

Les données de tolérance ont été analysées dans la population en ITT modifiée (tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement), dont les effectifs ont été les suivants :

- groupe trametinib + dabrafenib : n = 209/211
- groupe placebo + dabrafenib : n = 211/212

Le pourcentage d'événements indésirables a été de 97% dans le groupe trametinib + dabrafenib et de 97% dans le groupe dabrafenib.

Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont été de 11% (24/209) dans le groupe trametinib + dabrafenib et de 7% (14/211) dans le groupe dabrafenib.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été (trametinib + dabrafenib versus dabrafenib) :

- fièvre (57% versus 33%)
- fatigue (39% versus 37%),
- nausées (34% versus 27%),
- céphalées (33% versus 30%),

---

<sup>8</sup> Rapport d'étude Clinique MEK 116513 du 15 janvier 2015.

- frissons (31% versus 17%),
- diarrhée (30% versus 16%),
- rashes cutanés (27% versus 22%),
- arthralgies (26% versus 31%),
- hypertension artérielle (25% versus 16%),
- vomissements (25% versus 14%),
- alopecie (9% versus 28%),
- hyperkératose (7% versus 35%).

### Événements indésirables cutanés

Dans les cellules non mélanomateuses (autres cellules de l'organisme, ne portant pas de mutation B-RAFV600), les inhibiteurs de B-RAF entraînent une activation paradoxale de la voie des MAPK. Celle-ci est responsable des effets secondaires cutanés spécifiques des inhibiteurs de B-RAF : cancers cutanés secondaires, hyperkératoses, syndromes palmo-plantaires, alopecie etc. Les inhibiteurs de MEK semblent réduire l'activation paradoxale de la voie des MAPK et donc les effets indésirables qui en résultent.

Les événements indésirables cutanés les plus fréquents ont été (trametinib + dabrafenib versus dabrafenib) : carcinomes épidermoïdes (1% versus 5%), hyperkératoses (7% versus 35%), alopecie (9% versus 28%), syndromes mains-pieds (érythrodyesthésies et kératodermies) (7% versus 30%), papillomes cutanés (2% versus 22%).

Le pourcentage d'événements indésirables de grade 3 ou 4 a été de 45% (95/209) dans le groupe trametinib + dabrafenib et de 50% (106/211) dans le groupe dabrafenib, les principaux ayant été : fièvre (7% versus 2%), hypertension (6% versus 6%), carcinome basocellulaire (3% versus 6%), carcinome épidermoïde (1% versus 5%), anémie (2% versus 4%).

Aucun effet indésirable ayant entraîné le décès n'a été rapporté dans le groupe trametinib + dabrafenib et 1 décès imputé au traitement a été rapporté dans le groupe dabrafenib.

Le pourcentage de patients ayant eu une réduction de dose suite à la survenue d'un événement indésirable a été de 28% (59/209) dans le groupe trametinib + dabrafenib versus 14% (29/211) dans le groupe dabrafenib.

Le pourcentage de patients ayant eu une interruption de dose à la suite d'un événement indésirable a été de 56% (118/209) dans le groupe trametinib + dabrafenib versus 37% (78/211) dans le groupe dabrafenib.

## **8.2.2 Etude COMBI-v (MEK116513)**

Les données de tolérance ont été analysées dans la population en ITT modifiée (tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement), dont les effectifs ont été les suivants :

- groupe trametinib + dabrafenib : n = 350/352
- groupe vemurafenib : n = 349/352

Le pourcentage d'événements indésirables a été de 98% dans le groupe trametinib + dabrafenib et de 99% dans le groupe vemurafenib.

Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont été de 13% (44/350) dans le groupe trametinib + dabrafenib et de 12% (41/349) dans le groupe vemurafenib.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été (trametinib + dabrafenib versus vemurafenib) :

- fièvre (53% versus 21%),
- fatigue (29% versus 33%),
- nausées (35% versus 36%),
- céphalées (29% versus 22%),
- frissons (31% versus 8%),
- diarrhée (32% versus 38%),

- rashes cutanés (22% versus 43%),
- arthralgies (24% versus 51%),
- hypertension artérielle (26% versus 24%),
- vomissements (29% versus 15%),
- alopécie (6% versus 39%),
- hyperkératose (4% versus 25%).

### Evènements indésirables cutanés

Les événements indésirables cutanés les plus fréquents ont été (tramétinib + dabrafénib versus vemurafénib) : carcinomes épidermoïdes (1% versus 10%), hyperkératoses (4% versus 25%), alopécie (6% versus 39%), syndromes mains-pieds (érythrodyesthésies et kératodermies) (4% versus 25%), papillomes cutanés (2% versus 23%), réactions de photosensibilité (4% versus 22%).

Le pourcentage d'événements indésirables de grade 3 ou 4 a été de 52% (95/209) dans le groupe tramétinib + dabrafénib et de 63% (106/211) dans le groupe vemurafénib, les principaux ayant été : fièvre (4% versus 1%), rashes cutanés (1% versus 9%) hypertension (14% versus 9%), carcinome épidermoïde cutané (1% versus 5%), neutropénie (5% versus 1%).

Aucun effet indésirable ayant entraîné le décès n'a été rapporté dans les deux groupes de traitement.

Le pourcentage de patients ayant eu une réduction de dose suite à la survenue d'un événement indésirable a été de 33% (115/350) dans le groupe tramétinib + dabrafénib versus 39% (136/349) dans le groupe vemurafénib.

Le pourcentage de patients ayant eu une interruption de dose à la suite d'un événement indésirable a été de 55% (192/350) dans le groupe tramétinib + dabrafénib versus 56% (197/349) dans le groupe vemurafénib.

### **8.2.3 Plan de gestion des risques**

MEKINIST fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen.

#### Les risques identifiés importants sont :

- Toxicité cutanée (rash, dermatite acnéiforme)
- Diarrhée
- Dysfonction systolique du VG
- Evènements oculaires (uvéïte, occlusion de la veine centrale de la rétine, décollement de l'épithélium pigmentaire)
- Pneumopathies non infectieuses incluant les pneumopathies interstitielles
- Evènements hépatiques (élévation des ASAT/ALAT)
- Hypertension artérielle
- Œdèmes (œdème périphérique)
- Hypersensibilité
- Rhabdomyolyse
- Evènements hémorragiques
- Fièvre
- Cancers épidermoïdes cutanés (CEC)
- Cancers non cutanés (cancers secondaires/ Récurrence de cancers)
- Nouveau mélanome
- Insuffisance rénale
- Pancréatite
- Neutropénie
- Embolie pulmonaire/TVP



### Les risques potentiels importants sont :

- Utilisation hors AMM :
  - en traitement adjuvant de mélanome après résection chirurgicale, traitement d'une tumeur non-mélanome avec mutation B-RAF V600, traitement d'un mélanome non porteur d'une mutation B-RAF V600, traitement d'un mélanome chez des patients dont la maladie a progressé au cours d'un traitement antérieur par un inhibiteur de B-RAF (utilisation hors AMM pour trametinib en monothérapie),
  - Utilisation en association avec d'autres agents anti-cancéreux,
  - Utilisation sans confirmation préalable de la mutation B-RAF V600,
  - Utilisation dans la population pédiatrique.
- Insuffisance hépatique
- Altération de la fertilité féminine
- Toxicité sur le développement prénatal
- Risque accru d'ajustements de dose, d'arrêts définitifs de traitement, d'EIG et événements indésirables de grade 3 chez les sujets âgés ( $\geq 65$  ans) recevant l'association trametinib + dabrafenib
- Toxicité testiculaire sur la lignée germinale,
- Interactions médicamenteuses
- Allongement du QT

## 08.3 Résumé & discussion

### Données d'efficacité

Dans une étude de phase III randomisée, en double aveugle (COMBI-d) réalisée chez 423 patients adultes, ayant un mélanome non résecable ou métastatique, et porteurs d'une mutation B-RAF :

- La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 9,3 mois dans le groupe trametinib + dabrafenib versus 8,8 mois dans le groupe dabrafenib : HR = 0,75 ; IC95% = [0,57-0,99] ;  $p=0,035$ .
- La médiane de survie globale (critère de jugement secondaire évalué selon l'analyse hiérarchique séquentielle prévue au protocole) a été de 25,1 mois dans le groupe trametinib + dabrafenib versus 18,7 mois dans le groupe dabrafenib : HR = 0,71 ; IC95% = [0,55-0,92] ;  $p=0,011$ . Lors de cette analyse, 99 (47%) patients étaient décédés dans le groupe trametinib + dabrafenib et 123 (58%) dans le groupe dabrafenib.

La conception de cette étude est de bonne qualité méthodologique mais le choix de la survie globale comme critère de jugement principal eut été préférable pour évaluer précisément le bénéfice clinique apporté par l'association trametinib + dabrafenib. A titre informatif, une fois la médiane de survie sans progression atteinte dans les deux groupes de traitement (lors de l'analyse finale de la survie globale en janvier 2015), elle a été estimée à 11,0 mois dans le groupe trametinib + dabrafenib et à 8,8 mois dans le groupe dabrafenib.

Dans une étude de phase III randomisée, en ouvert (COMBI-v) réalisée chez 704 patients adultes ayant un mélanome non résecable ou métastatique et porteurs d'une mutation B-RAF :

- Le pourcentage de patients décédés a été de 28% (100/352) dans le groupe trametinib + dabrafenib et de 35% (122/352) dans le groupe vemurafenib : HR = 0,69 ; IC95% = [0,53-0,89] ;  $p=0,005$  (soit  $p<0,0214$  prévue sur cette analyse intermédiaire).

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe trametinib + dabrafenib, elle a été de 17,2 mois dans le groupe vemurafenib.

### Données de tolérance

#### Etude COMBI-d

Les événements indésirables les plus fréquemment observés avec l'association trametinib + dabrafenib versus dabrafenib ont été la fièvre (57% versus 33%), les nausées (34% versus 27%), les vomissements (25% versus 14%), l'hypertension (25% versus 16%), les diarrhées (30% versus 16%), les frissons (31% versus 17%), en revanche les événements indésirables cutanés ont été

moins fréquemment observés avec l'association trametinib + dabrafenib versus dabrafenib : hyperkératoses (4% versus 25%), alopecie (6% versus 39%), syndromes mains-pieds (érythrodyesthésies et kératodermies) (4% versus 25%), papillomes cutanés (2% versus 23%), réactions de photosensibilité (4% versus 22%), carcinomes épidermoïdes (1% versus 5%) et carcinome basocellulaire (3% versus 6%).

Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont été de 11% (24/209) dans le groupe trametinib + dabrafenib et de 7% (14/211) dans le groupe dabrafenib.

Le pourcentage d'événements indésirables de grade 3 ou 4 a été de 45% (95/209) dans le groupe trametinib + dabrafenib et de 50% (106/211) dans le groupe dabrafenib, les principaux ayant été : fièvre (7% versus 2%), hypertension artérielle (6% versus 6%), carcinome basocellulaire (3% versus 6%), carcinome épidermoïde (1% versus 5%), anémie (2% versus 4%).

Aucun effet indésirable ayant entraîné le décès n'a été rapporté dans le groupe trametinib + dabrafenib et 1 décès imputé au traitement a été rapporté dans le groupe dabrafenib.

#### *Etude COMBI-v*

Les événements indésirables les plus fréquemment observés avec l'association trametinib + dabrafenib versus vemurafenib ont été la fièvre (53% versus 21%), les frissons (31% versus 8%), les vomissements (29% versus 15%), en revanche les événements indésirables cutanés ont été moins fréquemment observés avec l'association trametinib + dabrafenib versus vemurafenib : carcinomes épidermoïdes (1% versus 10%), hyperkératoses (7% versus 35%), alopecie (9% versus 28%), syndromes mains-pieds (érythrodyesthésies et kératodermies) (7% versus 30%), papillomes cutanés (2% versus 22%).

Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont été de 13% (44/350) dans le groupe trametinib + dabrafenib et de 12% (41/349) dans le groupe vemurafenib.

Le pourcentage d'événements indésirables de grade 3 ou 4 a été de 52% (95/209) dans le groupe trametinib + dabrafenib et de 63% (106/211) dans le groupe vemurafenib, les principaux ayant été : fièvre (4% versus 1%), rashes cutanés (1% versus 9%) hypertension (14% versus 9%), carcinomes épidermoïdes (1% versus 10%), neutropénie (5% versus 1%).

Aucun effet indésirable ayant entraîné le décès n'a été rapporté dans les deux groupes de traitement.

## **08.4 Programme d'études**

- Etude COMBI-MB (BRF117277) : Etude de phase II en 4 cohortes de patients (selon le profil des patients et le type de mutation de B-RAF) atteints d'un mélanome métastatique B-RAF V600 avec métastases cérébrales. Le critère de jugement principal est le pourcentage réponse intracrânienne. Date des résultats finaux : Juin 2021.
- Etude COMBAT (BRF116613) : Etude de phase II dont l'objectif est d'évaluer les biomarqueurs reliés aux réponses, aux résistances et aux toxicités notamment cutanées chez des patients atteints d'un mélanome métastatique B-RAF V600. Date des résultats finaux : Août 2016
- COMBI-AD (BRF115532) : Etude de phase III, en ouvert, dont l'objectif est d'évaluer la survie sans récurrence chez des patients atteints d'un mélanome de stade III réséqué. Date des résultats : rapport préliminaire attendu pour juillet 2016 et rapport final pour Octobre 2018.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

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 l'existence ou pas d'une mutation B-RAF de la tumeur :

- En cas de mutation B-RAF, le traitement comprend en premier lieu une thérapie ciblée par inhibiteurs de B-RAF en monothérapie représentés par vemurafenib (ZELBORAF) ou dabrafenib (TAFINLAR).

La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue<sup>3</sup> 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<sup>3</sup>. L'association dabrafenib + trametinib 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<sup>9,10</sup>.

### Place de MEKINIST (trametinib) dans la stratégie thérapeutique

MEKINIST (trametinib), en association au dabrafenib, est un traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du mélanome non résecable ou métastatique porteur de la mutation B-RAF V600.

---

<sup>9</sup> Mekinist: EPAR (European public assessment report). Sept 2015. p-55.

<sup>10</sup> Résumé des Caractéristiques du Produit.

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, qui peut, lorsqu'il est avancé, se compliquer de métastases et engager le pronostic vital à court ou moyen terme.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du mélanome à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses représentées par le vemurafenib (ZELBORAF) et le dabrafenib (TAFINLAR) en monothérapie.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première ligne en association au dabrafenib (TAFINLAR) chez les patients porteurs d'une mutation B-RAF.

▶ Intérêt de santé publique :

En 2012, 1 705 décès secondaires à un mélanome cutané ont été recensés en France (CépiDc-Inserm), et un peu plus de 11 000 nouveaux cas de mélanomes cutanés, tous stades confondus, ont été estimés (InVS/INCa, 2013).

Le poids sur la santé publique associé aux mélanomes et autres cancers cutanés a été estimé par l'OMS à environ 160 000 DALYs en zone Eur-A en 2004 (75 000 DALYs en France en 2012). Ce poids est modéré, et peut être considéré comme faible pour les mélanomes non résecables et métastatiques, porteurs de la mutation B-RAF V600 (environ 38% des mélanomes).

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer est un besoin de santé publique inscrit dans le Plan cancer 2014-2019.

Au vu des résultats des études versus comparateur actif sur la survie globale et la survie sans progression, il est attendu un impact modéré du trametinib sur la morbi-mortalité des patients traités, porteurs de la mutation B-RAF. Les résultats sur la qualité de vie montrent une faible différence en faveur du trametinib mais non pertinente (inférieure à la MID). Il n'est pas attendu d'impact de MEKINIST sur l'organisation des soins.

La transposabilité des données des essais cliniques à la pratique courante est acceptable. MEKINIST apporte une réponse au besoin de santé publique identifié. Cette réponse est partielle.

En conséquence, il est attendu un impact modéré sur la santé publique pour la spécialité MEKINIST dans le traitement des patients atteints de mélanome avancé avec mutation B-RAF V600.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités MEKINIST 0,5 et 2 mg est **important** dans l'indication « Le trametinib est indiqué en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 ».

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 l'indication « Le trametinib est indiqué en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 » et aux posologies de l'AMM.

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

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**MEKINIST (trametinib) en association au dabrafenib apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique du mélanome non résecable ou métastatique muté B-RAF V600.**

## 010.3 Population cible

La population cible de MEKINIST (trametinib) en association au dabrafenib correspond aux patients adultes naïfs de traitement atteints d'un mélanome non résecable (IIIc) ou métastatique à distance (IV) porteur d'une mutation B-RAF.

D'après les données FRANCIM, la prévalence partielle instantanée calculée à la fin de 2004 était de 31 278 cas de mélanomes dont 28 968 sans métastase et 2 310 avec métastases (stade IV)<sup>11</sup>. L'évolution de la prévalence des mélanomes avancés dans le temps peut être considérée comme légèrement croissante. En prenant l'hypothèse d'une évolution de la prévalence équivalente à celle de l'évolution de l'incidence brute de 2,2 % par an, on estime la prévalence des mélanomes de stade IV à la fin 2014 à 2 870 patients<sup>12</sup>.

Le ratio entre le stade non résecable IIIc et le stade IV n'est pas connu. Il est estimé à 11,8% sur la base de l'étude MELODY (l'échantillon à l'inclusion de l'étude MELODY comprenait 195 patients de stade IV et 23 patients de stade III non résecable<sup>12</sup>), soit 338 patients (2 870 x 11,8%) de stade non résecable (IIIc). Cela porterait donc la population des mélanomes de stade non résecable (IIIc) ou métastatique (IV) à un maximum de 3 208 patients (2 870 + 338).

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

La fréquence de la mutation B-RAF en France est de 38% (INCa, 2013)<sup>2</sup>, ainsi on estime le nombre de patients ayant une tumeur avec des mutations de B-RAF à 1 219 (3 208 x 0,38). Les mutations du codon 600 représentent 90 % des mutations B-RAF observées (INCa), soit, 1 097 patients (1 219x0,9).

**Au total la population cible de MEKINIST chez les patients naïfs de traitement avec un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600 peut être estimée à 1 097 patients.**

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnements

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

---

<sup>11</sup> ETUDE COLLABORATIVE FRANCIM, Hospices Civils de Lyon, InVS, CepiDc. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. Fiche : Mélanome de la peau. 30 janvier 2008

<sup>12</sup> Avis de la commission de la Transparence de YERVOY (ipilimumab) en date du 19 décembre 2014