

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**16 mars 2016**

*cobimetinib*

**COTELLIC 20 mg, comprimés pelliculés**

Boîte de 63 comprimés (CIP : 34009 300 375 5 3)

Laboratoire ROCHE

Code ATC	<b>L01XE38 (inhibiteurs de protéine kinase)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« Cotellic est indiqué en association au vemurafenib 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>Au même titre que MEKINIST en association au dabrafenib, COTELLIC (cobimetinib) 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.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>COTELLIC (cobimetinib) en association au vemurafenib, est un traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique et porteurs de la mutation BRAF V600 au même titre que l'association trametinib/dabrafenib.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	20/11/2015 (procédure centralisée). PGR européen (cf. paragraphe 8.2.2).
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.  COTELLIC dispose d'une ATU nominative depuis le 26/02/2015 et d'une ATU de cohorte depuis le 09/06/2015 (cf. paragraphe 8.3).
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de la protéine kinase L01XE38 cobimetinib

## 02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité COTELLIC (cobimetinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le cobimetinib est un inhibiteur allostérique réversible de l'activation des protéines MEK (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase) 1 et 2. Celles-ci sont capables d'activer les protéines ERK (extracellular signal-related kinases) 1 et 2 impliquées dans l'une des principales voies de prolifération et survie cellulaire. Certains patients atteints d'un mélanome expriment une forme mutée de la protéine BRAF responsable d'une suractivation de MEK 1 et 2.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Cotellic est indiqué en association au vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. »

## 04 POSOLOGIE

« La dose recommandée de Cotellic est de 60 mg (soit 3 comprimés à 20 mg) une fois par jour. La prise de Cotellic suit un cycle de 28 jours. Chaque dose se compose de trois comprimés de 20 mg (soit 60 mg) et doit être prise une fois par jour pendant 21 jours consécutifs (jours 1 à 21 - période de traitement), suivis d'une période sans traitement de 7 jours (jours 22 à 28 - pause du traitement). Le cycle suivant de traitement par Cotellic doit commencer une fois que la période sans traitement de 7 jours s'est écoulée. »

## 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 résécables, 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 résécable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas d'une mutation BRAF de la tumeur (retrouvée dans 38% des cas<sup>2</sup>).

- En l'absence de mutation BRAF 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 BRAF, le traitement de première intention est une bithérapie ciblée associant un inhibiteur de BRAF (vemurafenib, ZELBORAF ou dabrafenib, TAFINLAR) et un inhibiteur de MEK (trametinib, MEKINIST). 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 au stade avancé sont en constante évolution ces dernières années, néanmoins il persiste un besoin thérapeutique pour de nouveaux médicaments devant répondre à divers objectifs : augmentation de la survie globale, amélioration de la tolérance et de la qualité de vie des patients.

---

<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) Laboratoire	CPT*	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>MEKINIST</b> (trametinib)  NOVARTIS PHARMA	Inhibiteurs des protéines kinases MEK	- 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.	20/01/2016	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du mélanome non résecable ou métastatique ayant une mutation B-RAF V600.	-
<b>ZELBORAF</b> (vemurafenib)  ROCHE	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
<b>TAFINLAR</b> (dabrafenib)  NOVARTIS PHARMA	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
<b>YERVOY</b> (ipilimumab)  BRISTOL-MYERS SQUIBB	Anticorps monoclonal Anti-CTLA-4	YERVOY est indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes	19/11/2014	Modéré en 1 <sup>ère</sup> ligne  Important chez les patients prétraités.	ASMR mineure (niveau IV) dans la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement.  ASMR V en première ligne de traitement des mélanomes avancés de l'adulte.	Oui
<b>OPDIVO</b> (nivolumab)  BRISTOL-MYERS SQUIBB	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)  MSD	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	-	-	-
--	--------------------------------------	---	-----------------------	---	---	---

\*classe pharmaco-thérapeutique

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
USA	Oui (10/11/2015)	Population de l'AMM
Allemagne	Oui (20/11/2015)	
Suisse	Evaluation en cours	Sans objet.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

Le laboratoire a versé au dossier les résultats :

- d'une étude de phase III comparative, randomisée en double aveugle (étude coBRIM) détaillée ci-dessous ;
- d'une étude de phase Ib non comparative dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de l'association cobimetinib/vemurafenib chez des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur de la mutation BRAF V600E précédemment traités ou non<sup>5</sup>. En raison du faible niveau de preuve de cette étude, ces résultats ne seront pas détaillés ;
- d'une méta-analyse en réseau (non publiée) dont l'objectif était de comparer l'efficacité des traitements du mélanome non résecable ou métastatique. L'approche statistique utilisée repose sur l'hypothèse d'un effet traitement constant au cours du temps, au vu des éléments fournis dans le rapport de méta-analyse, cette hypothèse n'est pas vérifiée pour plusieurs essais. En conséquence ces résultats ne seront pas détaillés.

	Etude coBRIM (Larkin J et al <sup>6</sup> )
<b>Objectif principal de l'étude et population étudiée</b>	Démontrer la supériorité de l'association cobimetinib/vemurafenib par rapport au vemurafenib seul chez des patients atteints d'un mélanome localement avancé non résecable ou métastatique porteurs de la mutation B-RAF V600 non traités au préalable.
<b>Méthode</b>	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle.
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge &gt; 18 ans ;</li> <li>- mélanome histologiquement confirmé, avancé (stade IIIc) non résecable ou métastatique (stade IV), non prétraité ;</li> <li>- indice de performance ECOG 0 ou 1 ;</li> <li>- patients porteurs de la mutation B-RAF V600 (test BRAF V600 Cobas 4800).</li> </ul>
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédents de traitement par inhibiteurs de B-RAF ou inhibiteurs de MEK ;</li> <li>- radiothérapie palliative, chirurgie majeure ou lésion traumatique dans les 14 jours précédant la première administration du traitement ;</li> <li>- pathologie tumorale active ou antécédent de pathologie tumorale (excepté mélanome résecqué, carcinome des cellules basales résecqué, carcinome des cellules squameuses cutanée résecqué, carcinome in situ du col de l'utérus résecqué, carcinome in situ du sein résecqué ;</li> <li>- métastases cérébrales actives.</li> </ul>
<b>Groupes de traitement</b>	<p>Les patients ont été randomisés (1 : 1) dans 2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>groupe cobimetinib/vemurafenib</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>o vemurafenib per os 960 mg 2 fois par jour de J1 à J28 ;</li> <li>o cobimetinib per os 60 mg 1 fois par jour de J1 à J21 ;</li> </ul> </li> </ul>

<sup>5</sup> Ribas A et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAFV600-mutated melanoma: a phase 1b study. Lancet Oncol 2014; 15: 954-65.

<sup>6</sup> Larkin J et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2014; 371: 1867-76.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>groupe vemurafenib</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>o vemurafenib per os 960 mg 2 fois par jour de J1 à J28;</li> <li>o placebo per os 1 fois par jour de J1 à J21.</li> </ul> </li> </ul> <p>La randomisation a été stratifiée selon la région géographique d'inclusion, et le stade du mélanome.</p>
<b>Déroulement de l'étude</b>	<p>Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie, décès, événement indésirable nécessitant l'arrêt du traitement ou retrait du consentement.</p> <p>Lorsque la progression de la maladie chez les patients du groupe vemurafenib a été constatée, <b>un basculement de ces patients vers le groupe cobimetinib/vemurafenib n'était pas autorisé.</b></p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>Survie sans progression (SSP) <u>évaluée par les investigateurs</u> 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.</p>
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<p><u>Critères secondaires hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Pourcentage de meilleure réponse objective confirmée.</li> <li>2) Survie globale.</li> </ol> <p><u>Autres critères secondaires :</u></p> <p>Survie sans progression évaluée par un comité indépendant.</p> <p>Qualité de vie évaluée par le questionnaire EORTC QLQ-C30 (visée exploratoire).</p>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>Partant de l'hypothèse que la médiane de SSP serait de 6 mois dans le groupe vemurafenib et de 11 mois dans le groupe cobimetinib/vemurafenib et que la période de recrutement serait d'environ 14 mois, l'inclusion de 500 patients (250 par groupe) était nécessaire pour mettre en évidence cette différence avec une puissance de 95% et au risque d'erreur 5%.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>L'analyse des critères de jugement a été réalisée sur la population ITT. La comparaison des survies sans progression (analyse principale) a été effectuée via un test du log rank stratifié et un modèle de Cox a été utilisé pour estimer les hazards ratios. Les médianes de survie sans progression ont été estimées avec la méthode de Kaplan-Meier.</p> <p>L'analyse finale du critère principal (SSP) était prévue au 206<sup>ème</sup> événement, aucune analyse intermédiaire n'a été effectuée.</p> <p>Le protocole a été amendé le 22/06/2014 prévoyant une analyse intermédiaire de la survie globale, contre deux initialement, et une analyse finale avec maintien de l'aveugle au 250<sup>ème</sup> événement.</p>

## **RESULTATS :**

### **1) population étudiée**

Un total de 495 patients a été randomisé dans cette étude : 248 dans le groupe vemurafenib et 247 dans le groupe cobimetinib/vemurafenib. Environ 93% des patients avaient une maladie au stade métastatique, toutefois seulement 3 patients avaient un antécédent d'atteinte cérébrale. Le diagnostic du mélanome avait été fait en moyenne 47 mois avant l'inclusion. Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes.

Plus de patients du groupe vemurafenib (n=67, 27%) que du groupe cobimetinib/vemurafenib (n=48, 19,4%) ont arrêté prématurément le traitement, principalement en raison du décès du patient.

### **2) critère de jugement principal : survie sans progression (SSP)**

L'analyse principale de la SSP comme prévu au protocole a été réalisée en mai 2014 après un suivi médian de 7,3 mois. A cette date, le temps médian de survie sans progression évalué par les investigateurs a été de 9,9 mois dans le groupe cobimetinib/vemurafenib contre 6,2 mois dans le groupe vemurafenib, soit un gain absolu de 3,7 mois : HR = 0,51 IC 95% = [0,39 ; 0,68].

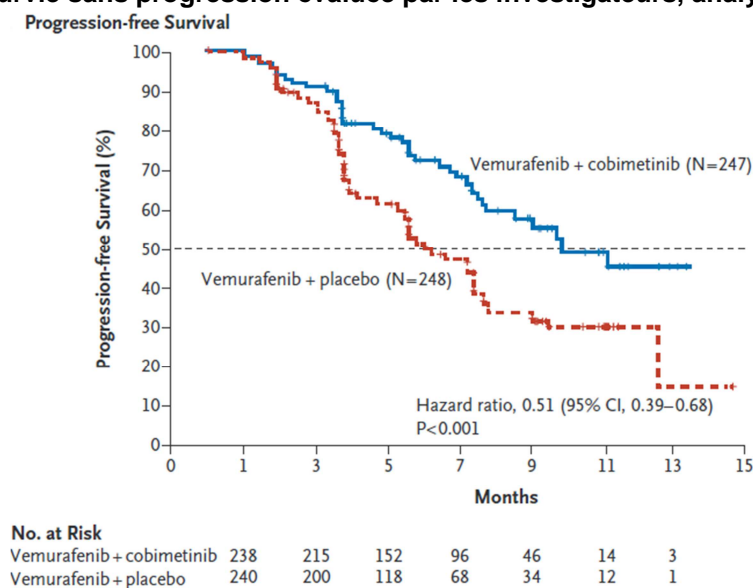
Les résultats issus de l'analyse supplémentaire non prévue au protocole réalisée à la demande de l'EMA au mois de janvier 2015 après un suivi médian de 14,2 mois ont été concordants avec ceux de l'analyse principale (cf. tableau 1 et figure 1 pour l'ensemble des résultats sur ce critère).



**Tableau 1 : survie sans progression évaluée par les investigateurs dans l'étude coBRIM**

	<b>Groupe vemurafenib N=248</b>	<b>Groupe cobimetinib/vemurafenib N=247</b>
<b>Analyse principale (09/05/2014)</b>		
Evénements (progression de la maladie ou décès), n (%)	128 (51,6)	79 (54,7)
Médiane, mois [IC 95%]	6,2 [5,6 ; 7,4]	9,9 [9,0 ; NE]
Hazard ratio [IC 95%]	/	0,51 [0,39 ; 0,68]
<b>Analyse supplémentaire (16/01/2015)</b>		
Evénements (progression de la maladie ou décès), n (%)	180 (72,6)	143 (57,9)
Médiane, mois [IC 95%]	7,2 [5,6 ; 7,5]	12,3 [9,5 ; 13,4]
Hazard ratio [IC 95%]	/	0,58 [0,46 ; 0,72]

**Figure 1 : survie sans progression évaluée par les investigateurs, analyse principale**



### 3) critères secondaires de jugement, hiérarchisés

#### - pourcentage de réponse objective

Le pourcentage de réponse objective (évaluée par les investigateurs) a été significativement plus élevé dans le groupe cobimetinib/vemurafenib que dans le groupe vemurafenib : 67,6% versus 44,8%, soit une différence de 22,8% IC95% = [14,1 ; 31,6]. Une réponse complète a été observée chez 11 patients du groupe vemurafenib (4,4%) et chez 25 patients du groupe cobimetinib/vemurafenib (10,1%).

#### - survie globale

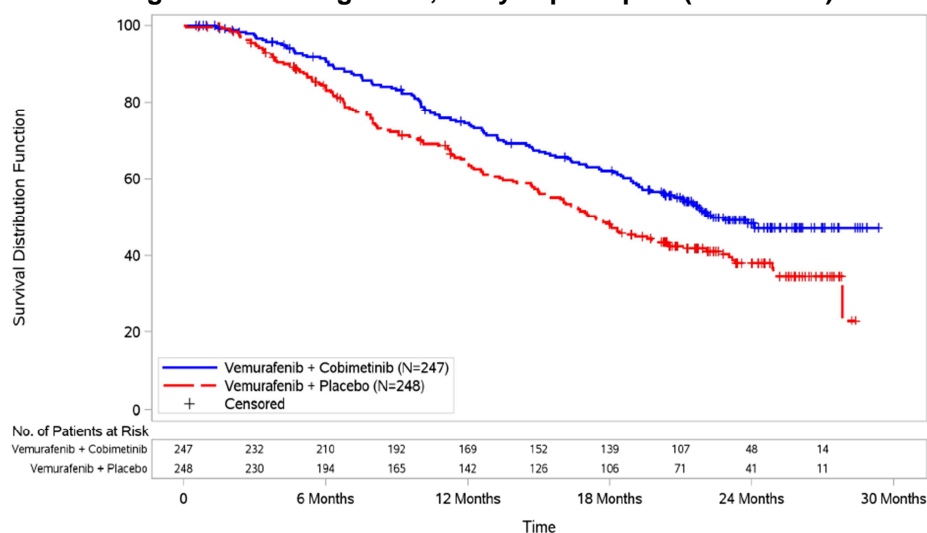
L'analyse principale de la survie globale a été réalisée en août 2015 après un suivi médian de 18,5 mois. A cette date, la médiane de survie globale a été significativement plus longue dans le groupe cobimetinib/vemurafenib que dans le groupe vemurafenib : 22,3 mois versus 17,4 mois, soit un gain absolu de 4,9 mois : HR = 0,70 IC 95% = [0,55 ; 0,90].

Les résultats issus de l'analyse intermédiaire au mois de mai 2014 ainsi que ceux issus de l'analyse supplémentaire non prévue au protocole réalisée à la demande de l'EMA au mois de janvier 2015 ont été concordants avec ceux de l'analyse principale (cf. tableau 2 et figure 2 pour l'ensemble des résultats sur ce critère).

**Tableau 2 : survie globale dans l'étude coBRIM**

	<b>Groupe vemurafenib  N=248</b>	<b>Groupe cobimetinib/ vemurafenib  N=247</b>
<b>Analyse principale (28/08/2015)</b>		
Evénements (décès), n (%)	141 (56,9)	114 (46,0)
Médiane, mois [IC 95%]	17,4 [15,0 ; 19,8]	22,3 [20,3; NE]
Hazard ratio [IC 95%]	/	0,70 [0,55 ; 0,90]
<b>Analyse intermédiaire (09/05/2014)</b>		
Evénements (décès), n (%)	51 (20,6)	34 (13,8)
Médiane, mois [IC 95%]	non atteinte	non atteinte
Hazard ratio [IC 95%]	/	0,65 [0,42 ; 1,00]
<b>Analyse supplémentaire (16/01/2015)</b>		
Evénements (progression de la maladie ou décès), n (%)	109 (44,0)	79 (32,0)
Médiane, mois [IC 95%]	17,0 [15,01 ; NE]	non atteinte
Hazard ratio [IC 95%]	/	0,65 [0,49 ; 0,87]

**Figure 2 : survie globale, analyse principale (28/08/2015)**



**4) Autre critère de jugement secondaire : survie sans progression évaluée par un comité indépendant**

La supériorité de l'association cobimetinib/vemurafenib versus vemurafenib seul en termes de SSP a également été démontrée lorsque celle-ci a été évaluée par un comité indépendant : 11,3 mois versus 6,0 mois, HR = 0,6 IC95% = [0,45 ; 0,79].

**5) Qualité de vie (critère exploratoire)**

La qualité de vie, évaluée via le questionnaire EORTC QLQ-C30, n'a pas différé entre les deux groupes de traitement pendant l'étude (patients évaluables n=202/247 dans le groupe placebo, et n=205/248 dans le groupe cobimetinib) : différence non significative entre les deux groupes de 1,35 points sur le score « état de santé général<sup>7</sup> ».

<sup>7</sup> Global Health Status

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Données issues de l'étude de phase III, randomisée, comparative, double aveugle (coBRIM)

La dernière analyse des données de tolérance issue de l'étude de phase III a été effectuée en septembre 2015 sur l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement soit 246 patients dans le groupe vemurafenib et 247 dans le groupe cobimetinib/vemurafenib.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été similaire entre les deux groupes (99,2% versus 98,0%). Cependant, plus de patients du groupe cobimetinib/vemurafenib que du groupe vemurafenib ont eu au moins 1 EI grave (37,2% versus 28,0%) et au moins un EI de grade 3 ou plus (75,3% versus 61,4%). Le nombre d'EI ayant entraîné l'arrêt d'un moins un traitement (22,7% versus 11,4%) ainsi que le nombre d'EI ayant entraînés l'arrêt de tous les traitements (16,6% versus 8,9%) ont également été plus élevés dans le groupe cobimetinib/vemurafenib que dans le groupe vemurafenib, cf. tableau 3 pour l'ensemble de ces résultats.

**Tableau 3 : données de tolérance de l'étude coBRIM**

	<b>Groupe placebo N=246</b>	<b>Groupe cobimetinib N=247</b>
Population analysée, n	246	247
Au moins 1 EI, n (%)	241 (98,0)	245 (99,2)
Au moins 1 EI grave, n (%)	69 (28,0)	92 (37,2)
Au moins 1 EI de grade 3 ou plus, n (%)	151 (61,4)	186 (75,3)
Au moins 1 EI ayant entraîné l'arrêt d'au moins un traitement (placebo, cobimetinib ou vemurafenib), n (%)	28 (11,4)	56 (22,7)
Au moins 1 EI ayant entraîné l'arrêt de tous les traitements, n (%)	22 (8,9)	41 (16,6)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	3 (1,2)	5 (2,0)

Les EI de grades 3 ou + les plus fréquents (>5%) sont résumés dans le tableau 4 ci-dessous :

**Tableau 4 : EI de grade 3 ou + observés dans l'étude coBRIM**

	<b>Groupe placebo N=246</b>	<b>Groupe cobimetinib N=247</b>
Elévation des GGT, n (%)	25 (10,2)	36 (14,6)
Elévation de créatinine phosphokinase (CPK)	1 (0,4)	30 (12,1)
Elévation des ALAT, n (%)	15 (6,1)	28 (11,3)
Elévation des ASAT, n (%)	5 (2,0)	22 (8,9)
Rash maculo-papulaire, n (%)	13 (5,3)	18 (7,3)
Diarrhée, n (%)	2 (0,8)	16 (6,5)
Hypertension, n (%)	7 (2,8)	15 (6,1)
Carcinome des cellules basales, n (%)	6 (2,4)	14 (5,7)
Rash, n (%)	14 (5,7)	13 (5,3)
Carcinome épidermoïde cutané, n (%)	31 (12,6)	9 (3,6)
Kératoacanthome, n (%)	21 (8,5)	3 (1,2)

## 8.2.2 Données issues du PGR

<b>Risques importants identifiés</b>	Événements oculaires liés aux rétinopathies séreuses ; Dysfonction ventriculaire gauche (incluant diminution de la FEVG et cardiomyopathie) ; Photosensibilité ; Diarrhée ; Pneumopathie inflammatoire.
<b>Risques importants potentiels</b>	Rhabdomyolyse ; Hépatotoxicité sévère Altération de la fertilité chez la femme ; Tératogénicité et toxicité du développement ;
<b>Informations manquantes</b>	Tolérance à long terme ; Tolérance chez les insuffisants hépatiques (modéré à sévère) ; Tolérance chez les insuffisants cardiaques (incluant insuffisance cardiaque congestive, angor instable, ou FEVG<50%) ; Tolérance chez des patients atteints d'une pathologie rétinienne pré-existante ou ayant des facteurs de risque d'occlusion de la veine rétinienne ; Tolérance et efficacité à long terme chez les patients atteints de métastases cérébrales ; Interactions médicamenteuses (via les cytochromes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2D6) ; Utilisation chez les patients de moins de 18 ans ; Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement.

## 8.2.3 Données issues du RCP

D'après le RCP, les événements indésirables les plus fréquents (>10%) sont les suivants : anémie, rétinopathie séreuse, hypertension, hémorragie, diarrhée, nausées, vomissements, photosensibilité, éruption cutanée maculo-papuleuse, dermatite acnéiforme, hyperkératose, pyrexie, élévation de la CPK sanguine, élévation des ALAT, élévation des ASAT, élévation des gamma-glutamyltransférases (GGT), élévation des phosphatases alcalines sanguines.

## 08.3 Données d'utilisation (ATU)

Des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives ont été attribuées par l'ANSM à partir du 26/02/2015. Elles ont été accompagnées d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) et de recueil d'informations à partir du 27 avril 2015. Une ATU de cohorte a été secondairement accordée le 9 juin 2015 dans l'indication : « en association au vemurafenib (Zelboraf) dans le traitement en 1ère ligne des patients adultes, atteints d'un mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600, ayant un indice de performance ECOG de 0 ou 1 et ne pouvant être inclus dans un essai clinique actuellement en cours, associant un anti-MEK et un anti-BRAF ». Les données d'utilisation collectées dans les fiches de suivi des PUT, reçues entre le 29 avril 2015 et le 09 septembre 2015 ont été fournies par le laboratoire et sont rapportés ci-dessous.

Un total de 285 patients a été traité dans le cadre d'une ATU entre le 29/04/2015 et le 09/09/2015, parmi lesquels 262 étaient évaluable. Ces patients étaient majoritairement (58%) des hommes, âgés en moyenne de 58 ans (+/- 14 ans). Ils étaient atteints d'un mélanome au stade métastatique dans 84,8% des cas et porteur de la mutation BRAF V600 dans 98,8% des cas. A la visite de demande d'ATU, 39 patients avaient des métastases cérébrales, 132 n'avaient pas d'atteinte cérébrale et l'information était manquante chez les 91 autres patients.

A la fin de la semaine 8, une fiche de suivi a été collectée pour 91 patients, parmi lesquels 70 ont eu une évaluation tumorale radiologique. Chez ces 70 patients, une réponse partielle a été observée chez 33 patients (47%), une stabilisation de la maladie chez 22 patients (31%) et une réponse complète chez 6 patients (9%). La progression de la maladie a été constatée chez 7

patients, l'information était manquante ou non évaluable chez 2 patients. Suite à cette évaluation tumorale, le traitement a été poursuivi dans près de 93% des cas.

Au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté chez 54 patients (21%), au moins un EI grave chez 27 patients (10%) et au moins un EI de grade 3 ou plus chez 17 patients (7%). Sur la période concernée, 20 fiches d'arrêt de traitement ont été reçus et 3 patients sont décédés.

## 08.4 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance du cobimetinib ont principalement été évaluées dans une étude de phase III, comparative, randomisée en double aveugle. Son objectif était de démontrer la supériorité de l'association cobimetinib/vemurafenib par rapport au vemurafenib seul en termes de survie sans progression (SSP) chez 495 patients atteints d'un mélanome localement avancé non résecable (IIIc) ou métastatique (IV) porteurs de la mutation BRAF V600 non traités au préalable.

A l'issue d'un suivi médian de 7,3 mois la médiane de SSP évaluée par les investigateurs a été de 9,9 mois dans le groupe cobimetinib/vemurafenib versus 6,2 mois dans le groupe vemurafenib, soit une différence absolue de 3,7 mois : HR=0,51 IC 95% = [0,39 ; 0,68].

Le cobimetinib, en association au vemurafenib, a également démontré sa supériorité sur les critères de jugement hiérarchisés suivants :

- le pourcentage de réponse objective a été plus élevé dans le groupe cobimetinib/vemurafenib que dans le groupe vemurafenib (67,6% versus 44,8%, différence = 22,8% IC 95% = [14,1 ; 31,6]).
- après un suivi médian de 18,5 mois, la médiane de survie globale a été plus longue dans le groupe cobimetinib/vemurafenib que dans le groupe vemurafenib : 22,3 mois versus 17,4 mois, soit un gain absolu de 4,9 mois (HR = 0,70 IC 95% = [0,55 ; 0,90]).

L'évaluation de la SSP par un comité indépendant (autre critère secondaire) a été concordante avec l'évaluation faite par les investigateurs, confortant ainsi la portée des conclusions sur le critère principal. La qualité de vie évaluée par le questionnaire EORTC-QLQ-C30 de façon exploratoire n'a pas différencié entre les deux groupes de traitement.

Concernant la tolérance, 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 grades 3 ou plus (75,3% versus 61,4%). Les principaux risques importants identifiés dans le PGR sont : les rétinopathies séreuses, les dysfonctions ventriculaires gauches, la photosensibilité, les diarrhées et les pneumopathies inflammatoires. On note que l'incidence de la toxicité cutanée (carcinomes épidermoïdes et kératoacanthome) a été plus faible sous l'association cobimetinib/vemurafenib que celle connue pour la monothérapie par vemurafenib.

## 08.5 Programme d'études

Plusieurs études évaluant l'efficacité et la tolérance du cobimetinib en association sont en cours :

### Quatre études de phase Ib :

- l'étude GO29030 (non comparative) évaluant le cobimetinib en association à un médicament expérimental (MEHD7945A) chez des patients atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique porteurs de la mutation KRAS (échéance juillet 2017) ;
- l'étude GP28363 (non comparative) évaluant le cobimetinib en association à l'atezolizumab chez des patients atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique en l'absence d'alternative (échéance octobre 2017) ;
- l'étude GP28384 (non comparative) évaluant l'atezolizumab en association au vemurafenib ou en association au vemurafenib et au cobimetinib chez des patients atteints d'un mélanome métastatique porteurs de la mutation BRAF V600 (échéance mars 2016) ;

- l'étude GO29653 (non comparative) évaluant le cobimetinib en association à un médicament expérimental (GDC-0994) chez des patients atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique en l'absence d'alternative (échéance : septembre 2018) ;

Une étude de phase II : l'étude COLET (WO29479) randomisée, double aveugle, comparant l'association paclitaxel/cobimetinib à l'association paclitaxel/placebo chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique triple négatif (PR- ER- HER2-) (échéance : mars 2017).

Par ailleurs, dans le cadre du PGR le laboratoire s'est engagé à conduire 4 études :

- une étude de phase I non comparative devant évaluer la pharmacocinétique et la tolérance du cobimetinib chez le volontaire sain (étude GP29342, échéance Q4 2015) ;
- 2 études en vue du développement pédiatrique : une évaluant la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie (étude GO29665, échéance Q3 2016) et une devant confirmer l'efficacité et la tolérance du cobimetinib dans cette population (étude devant débuter en 2021) ;
- une étude de phase II non comparative ayant pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'association cobimetinib/vemurafenib chez les patients atteints d'un mélanome avec métastases cérébrales actives (étude ML29155, échéance Q4 2019).

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>3 4</sup>

---

La prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résécable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas d'une mutation BRAF de la tumeur.

Lorsque la mutation V600 est constatée, il est préconisé d'instaurer en première intention une bithérapie associant un inhibiteur de BRAF (vemurafenib, ZELBORAF ou dabrafenib, TAFINLAR) et un inhibiteur de MEK (trametinib, MEKINIST).

La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement discutée.

En deuxième ligne de traitement, le nivolumab et le pembrolizumab sont recommandés<sup>3</sup>. L'association des thérapies ciblées anti BRAF et anti MEK n'est pas recommandée en deuxième ligne de traitement chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de BRAF en monothérapie en première ligne de traitement.

Le cobimetinib en monothérapie n'a pas été évalué.

### **Place de COTELLIC (cobimetinib) dans la stratégie thérapeutique**

COTELLIC (cobimetinib) en association au vemurafenib, est un traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique et porteurs de la mutation BRAF V600 au même titre que l'association trametinib/dabrafenib.

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 à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses, représentées notamment par l'association dabrafenib/trametinib.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention en association au vemurafenib (ZELBORAF) chez les patients porteurs d'une mutation BRAF.

#### ▶ Intérêt de santé publique :

En 2013, 1 733 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 BRAF 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 de l'étude multicentrique, randomisée, comparant la bithérapie vemurafenib + inhibiteur du MEK au vemurafenib seul, sur la survie sans progression et la survie globale, il est attendu un impact modéré du cobimetinib sur la morbi-mortalité des patients traités, porteurs de la mutation BRAF V600. Il n'est pas attendu d'impact du cobimetinib sur la qualité de vie, malgré la plus grande fréquence d'événements indésirables. Il n'est pas attendu d'impact du cobimetinib sur l'organisation des soins.

La transposabilité des données des essais cliniques à la pratique courante est acceptable, l'essai ayant inclus des patients dans l'indication revendiquée, dont des patients français.

COTELLIC 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 COTELLIC dans le traitement des patients atteints de mélanome avancé avec mutation BRAF V600.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COTELLIC est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association au vemurafenib 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

**Au même titre que MEKINIST en association au dabrafenib, COTELLIC (cobimetinib) 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.**

## 010.3 Population cible

La population cible de COTELLIC (cobimetinib) est celle des patients adultes naïfs de traitement atteints d'un mélanome non résecable (IIIc) ou métastatique à distance (IV) porteur d'une mutation BRAF.

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>8</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>9</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>9</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 BRAF en France est de 38% (INCa, 2013)<sup>2</sup>, ainsi on estime le nombre de patients ayant une tumeur avec des mutations de BRAF à 1 219 (3 208 x 0,38).

Les mutations du codon 600 représentent 90 % des mutations BRAF observées (INCa), soit, 1 097 patients (1 219 x 0,9).

**Au total la population cible de COTELLIC chez les patients naïfs de traitement avec un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF 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>8</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>9</sup> Avis de la commission de la Transparence de YERVOY (ipilimumab) en date du 19 décembre 2014