



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 JANVIER 2020

dabrafénib / tramétinib

TAFINLAR 50 et 75 mg, gélule / MEKINIST 0,5 et 2 mg, comprimé pelliculé

Réévaluation

► L'essentiel

Avis désormais favorable au remboursement dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé uniquement chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E, en 2ème ligne de traitement et plus après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie. Cet avis est conditionné à la collecte de données observationnelles dans un délai maximal de 2 ans en vue d'une réévaluation.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations en 2ème ligne de traitement et plus. Pour rappel, avis défavorable au remboursement chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600 en 1ère ligne de traitement.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La stratégie thérapeutique de prise en charge du CBNPC avancé doit être définie dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction en premier lieu de la présence d'anomalies moléculaires (notamment mutation de l'EGFR, translocations ALK ou ROS1) puis de l'expression tumorale du PD-L1, mais aussi de l'histologie de la tumeur (épidermoïde ou non épidermoïde), de l'âge, du statut ECOG et des préférences du patient.

Place de TAFINLAR / MEKINIST dans la stratégie thérapeutique :

L'association TAFINLAR / MEKINIST (dabrafénib / tramétinib) est un traitement de 2^{ème} ligne et plus, après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie, chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur de la mutation BRAF V600E. L'association TAFINLAR / MEKINIST n'a pas de place dans le traitement des patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600 dans les autres situations en 2^{ème} ligne de traitement et plus.

Pour rappel, l'association TAFINLAR / MEKINIST n'a pas de place en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600 (incluant la mutation V600E).

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR à la demande du laboratoire.
Indication concernée	Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé porteur d'une mutation BRAF V600, en 2 ^{ème} ligne de traitement ou plus, après échec des traitements standards actuels (chimiothérapie et/ou immunothérapie). ¹
SMR	<p>Faible dans le traitement des patients adultes ayant un CBNPC avancé <u>uniquement chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E et en 2^{ème} ligne de traitement et plus, après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie.</u></p> <p>La Commission conditionne le maintien du SMR à la mise en place d'un recueil de données observationnelles des patients traités par l'association TAFINLAR / MEKINIST pour un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600 en vue d'une réévaluation dans un délai de 2 ans (cf. Recommandations).</p> <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations en 2^{ème} ligne de traitement et plus.</p> <p>Pour rappel, la Commission dans son avis du 7 mars 2018 a considéré que le SMR chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé, porteur d'une mutation BRAF V600 en 1^{ère} ligne de traitement était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.²</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des résultats cliniques issus d'une étude de cohorte de phase II non comparative ouverte ayant montré un taux de réponse globale de 63 % chez des patients ayant un CBNPC porteur de la mutation BRAF V600E, en 2^{ème} ligne de traitement et plus chez des patients ayant reçu une chimiothérapie ; - de l'absence de données chez les patients traités antérieurement par immunothérapie ; - de l'absence de comparaison directe <i>versus</i> les traitements standards actuels (chimiothérapie et immunothérapie), notamment <i>versus</i> chimiothérapie alors que celle-ci était faisable ; <p>la Commission considère que l'association TAFINLAR / MEKINIST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients ayant un CBNPC porteur de la mutation BRAF V600E, en 2^{ème} ligne de traitement et plus, après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie.</p>
ISP	L'association TAFINLAR / MEKINIST n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que l'association TAFINLAR / MEKINIST (dabrafénib / tramétinib) est un traitement de 2^{ème} ligne et plus, après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie, chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur de la mutation BRAF V600E.</p> <p>L'association TAFINLAR / MEKINIST n'a pas de place dans le traitement des patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF dans les autres situations en 2^{ème} ligne de traitement et plus.</p> <p>Pour rappel, l'association TAFINLAR / MEKINIST n'a pas de place en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600, incluant la mutation V600E (cf avis du 7 mars 2018).</p>
Population cible	La population cible de l'association TAFINLAR / MEKINIST en 2 ^{ème} ligne de traitement et plus du CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600E est d'environ 120 patients par an.

¹ Cette indication (2^{ème} ligne et plus) correspond à celle dans laquelle le laboratoire a sollicité la réévaluation. Il s'agit d'une indication restreinte par rapport à celle de l'AMM qui est la suivante « traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé porteur d'une mutation BRAF V600 », comprenant donc la 1^{ère} ligne.

² HAS. Avis de la commission de Transparence du 7 mars 2018 concernant l'inscription au remboursement de l'association TAFINLAR / MEKINIST dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé porteur d'une mutation BRAF V600.

Recommandations

► Demandes de données

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

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

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

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une nouvelle demande d'évaluation par le laboratoire des spécialités MEKINIST et TAFINLAR, indiquées en association dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé porteur d'une mutation BRAF V600. Cette extension d'indication a été obtenue respectivement les 27 et 29 mars 2017 pour chacune des spécialités.

Dans son avis du 7 mars 2018, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) était insuffisant dans cette indication, compte tenu, d'une part, de l'absence de donnée solide permettant d'établir la valeur pronostique de la positivité de BRAF V600 chez les patients atteints d'un CBNPC avancé, et d'autre part, de l'absence de donnée robuste comparative, *versus* des comparateurs cliniquement pertinents, notamment sur la survie globale *versus* chimiothérapie, alors que cette comparaison était possible. En l'absence de donnée comparative *versus* des comparateurs cliniquement pertinents (chimiothérapie, immunothérapies anti-PD1), la Commission n'avait pas reconnu de place pour l'association MEKINIST / TAFINLAR dans la stratégie de prise en charge du CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600.

Le laboratoire sollicite une réévaluation du SMR dans une indication plus restreinte que l'AMM : en 2^{ème} ligne de traitement ou plus des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600, après échec des traitements standards actuels (chimiothérapie +/- immunothérapie). Il s'agit donc d'une demande d'inscription dans cette indication. **Par conséquent, le présent avis porte uniquement sur l'évaluation en 2^{ème} ligne de traitement et plus. Les conclusions de la Commission dans son avis du 7 mars 2018 concernant la 1^{ère} ligne de traitement ne sont pas remises en question.**

L'association dabrafénib (anti BRAF) / tramétinib (anti MEK) permet d'inhiber la voie des MAP kinases à deux niveaux et est le premier traitement ayant reçu une AMM dans le CBNPC avancé avec une mutation BRAF V600.

Pour rappel, le dabrafénib a d'abord obtenu une AMM en monothérapie dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (avis de la CT du 07 mai 2014, SMR important, ASMR V dans la prise en charge). Puis le tramétinib a obtenu une AMM en monothérapie et une extension d'indication en association au dabrafénib dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (avis de la CT du 20 janvier 2016, SMR important, ASMR III dans la prise en charge) sur la base notamment d'une étude ayant démontré la supériorité de l'association tramétinib / dabrafénib par rapport au dabrafénib en monothérapie sur la survie sans progression et la survie globale. Plus récemment, l'association a obtenu une extension d'indication dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600 après résection complète (avis CT du 6 février 2019, SMR important, ASMR III dans la stratégie thérapeutique).

02 INDICATION

TAFINLAR

« Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) »

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

MEKINIST

« Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) »

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

Pour les autres indications de l'AMM, cf rubrique 11.1.

03 BESOIN MEDICAL

En France, le cancer du poumon est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme. Son incidence est estimée autour de 45 000 nouveaux patients par an. Avec plus de 30 000 décès par an, le cancer du poumon est la 1^{ère} cause de décès par cancer chez l'homme et la 2^{ème} cause chez la femme, après le cancer du sein.³ Le taux de survie des patients à 5 ans est de 18 %.^{4,5} Il s'agit d'une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme. Le principal facteur de risque est le tabac, responsable de 85 à 90 % des cancers.⁵

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente la forme histologique la plus fréquente (80 – 90 %) des cancers bronchiques. Au sein des CBNPC, on distingue les formes épidermoïdes (15 – 25 %) et non épidermoïdes (75 – 85 %), incluant notamment les adénocarcinomes (sous-type histologique le plus fréquent) et les carcinomes à grandes cellules.

BRAF (B-Raf proto oncogène) est une sérine thréonine kinase qui fait partie de la voie de signalisation MAP/ERK. La mutation BRAF V600E représente environ 50 % des mutations BRAF, elles-mêmes présentes dans 2 % des CBNPC. Cette mutation est retrouvée majoritairement dans les adénocarcinomes bronchiques, principalement chez des patients fumeurs ou anciens fumeurs (contrairement aux mutations EGFR ou translocation ALK). Les mutations sont généralement exclusives les unes des autres.^{5,6,7}

La survie du CBNPC est fortement corrélée au stade de la maladie lors de son diagnostic et de sa prise en charge. Au stade précoce, un traitement chirurgical est préconisé. Une prise en charge systémique est nécessaire aux stades localement avancé (stade III ; 25 à 30 %) ou métastatique (stade IV ; 40 %), et orientée notamment selon la présence ou non d'anomalies moléculaires, le statut PD-L1 de la tumeur et le statut ECOG du patient.^{5,7} La recherche systématique des mutations ou translocations suivantes est recommandée dès le diagnostic initial des CBNPC non épidermoïdes : EGFR, KRAS, BRAF, ALK et ROS1.⁸ En outre, la recherche du statut d'expression PD-L1 est recommandée dans tous les CBNPC de stades IIIA non résécable à IV.⁹

La prise en charge du CBNPC avancé ou métastatique, en l'absence d'altération moléculaire, repose sur la chimiothérapie associant un sel de platine à une des molécules suivantes : taxane, pémétréxed (dans le CBNPC non épidermoïde), gemcitabine ou vinorelbine, éventuellement avec ajout du bévacizumab AVASTIN dans le CBNPC non épidermoïde et si le patient est en bon état général. Récemment, l'immunothérapie a permis d'allonger la survie des patients atteint de CBNPC métastatique.^{5,7} Elle est recommandée en l'absence de contre-indications en 1^{ère} ligne, en monothérapie (pembrolizumab KEYTRUDA) en cas de PD-L1 \geq 50 % ou en association à la chimiothérapie (pembrolizumab ou atézolizumab TECENTRIQ) quel que soit le taux d'expression

³ INCa. Les cancers en France, édition 2017, collection Les Données. Avril 2018. Disponible sur le site : https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=1 (consulté le 02/10/2019)

⁴ Unicancer. Les chiffres du cancer en France. Chiffres de décembre 2017. Disponible sur le site : <http://www.unicancer.fr/le-groupe-unicancer/les-chiffres-cles/les-chiffres-du-cancer-en-france> (consulté le 02/10/2019)

⁵ NCCN. Guidelines version 7.2019. Non small cell lung cancer.

⁶ Tissot C, Couraud S, Tanguy R et al. Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations. Lung Cancer 2016; 91: 23-28

⁷ ESMO. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Actualisation 18/09/2019

⁸ INCa. Cancer bronchique non à petites cellules, référentiel national de RCP. Mars 2015

⁹ Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites-cellules. Actualisation 2019

de PD-L1, et en 2^{ème} ligne en monothérapie, en échec à la chimiothérapie : nivolumab OPDIVO, pembrolizumab (PD-L1 \geq 1 %) ou atezolizumab.^{5,7,10,11,12,13,14,15}

Actuellement, aucun traitement spécifique du CBNPC ciblant la mutation BRAF n'est disponible en France. La valeur pronostique de la positivité de BRAF dans le cancer du poumon est discutée ce jour. Dans les recommandations actualisées de la NCCN, la mutation BRAF V600E apparaît comme étant un facteur prédictif de réponse au traitement, comme cela a été démontré dans le mélanome, avec la réserve d'un effet tumeur dépendant. Ce n'est pas le cas des mutations BRAF non V600E, dont l'impact sur la réponse au traitement n'est pas démontré à ce jour. De manière générale, la valeur prédictive de la positivité de BRAF sur la réponse au traitement ne fait pas consensus dans la communauté scientifique.^{5,6,16,17,18,19,20}

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

Néanmoins, au stade avancé ou métastatique, les CBNPC restent des maladies incurables de mauvais pronostic avec un pourcentage de survie à 5 ans de 6 %.²¹ Il persiste donc un besoin médical important pour de nouveaux traitements augmentant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

¹⁰ HAS. Avis de la commission de Transparence du 17 mai 2017 concernant l'inscription au remboursement de KEYTRUDA en 1^{ère} ligne dans le CBNPC métastatique avec expression tumorale de PD-L1 \geq 50 %.

¹¹ HAS. Avis de la commission de Transparence du 20 février 2019 concernant l'inscription au remboursement de KEYTRUDA en 1^{ère} ligne en association à une chimiothérapie pémétréxed et sel de platine dans le CBNPC métastatique non épidermoïde (ECOG 0 ou 1), dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.

¹² HAS. Avis de la commission de Transparence du 03 mai 2017 concernant l'inscription au remboursement de KEYTRUDA en 2^{ème} ligne dans le CBNPC localement avancé ou métastatique avec expression tumorale de PD-L1 \geq 1 % après une chimiothérapie antérieure.

¹³ HAS. Avis de la commission de Transparence du 30 mai 2018 concernant l'inscription au remboursement de TECENTRIQ en 2^{ème} ligne dans le CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée.

¹⁴ HAS. Avis de la commission de Transparence du 11 janvier 2017 concernant l'inscription au remboursement d'OPDIVO dans le CBNPC de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

¹⁵ HAS. Avis de la commission de Transparence du 03 février 2016 concernant l'inscription au remboursement d'OPDIVO dans le CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

¹⁶ Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3574-79.

¹⁷ Cardarella S, Ogino A, Nishino M et al. Clinical, pathological and biological features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4532-40.

¹⁸ Brustugun OT, Khattak AM, Trømborg AK et al. BRAF-mutations in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 84:36-8

¹⁹ Bustamante Alvarez JG, Otterson GA. Agents to treat BRAF-mutant lung cancer. *Drugs in Context* 2019; 8 212566

²⁰ Couraud S, Barlesi F, et al. Clinical outcomes of non-small-cell lung cancer patients with BRAF mutations: results from the French Cooperative Thoracic Intergroup biomarkers France study. 2019 Jul;116:86-97

²¹ American cancer society. Lung cancer survival rates. Disponible sur le site : <http://www.cancer.org/content/cancer/en/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (consulté le 11/10/2019)

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

La demande de réévaluation du SMR de l'association libre TAFINLAR / MEKINIST concerne une population restreinte par rapport à l'AMM : traitement des patients atteints de CBNPC avancé porteur de la mutation BRAF V600, en 2^{ème} ligne de traitement et plus, après échec des traitements standards actuels (chimiothérapie et/ou immunothérapie).

A ce jour, aucun médicament n'est disponible dans l'indication des CBNPC avancés porteur d'une mutation BRAF V600.

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de l'association TAFINLAR / MEKINIST sont les chimiothérapies et immunothérapies utilisées en 2^{ème} ligne de traitement et plus, chez les patients adultes atteints de CBNPC avancé ou métastatique.

04.1 Médicaments

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

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Immunothérapies						
OPDIVO nivolumab Bristol-Myers Squibb	Non (anticorps monoclonal anti-PD-1)	Traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC de <u>type épidermoïde</u> localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.	03/02/2016 (inscription)	Important	ASMR III en 2 ^{ème} ligne par rapport au docétaxel.	Oui collectivités uniquement
		Traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC de <u>type non épidermoïde</u> localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.	11/01/2017	Important	ASMR IV en 2 ^{ème} ligne par rapport au docétaxel.	
KEYTRUDA pembrolizumab MSD		Traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique <u>dont les tumeurs expriment PD-L1</u> , et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu un traitement autorisé pour ces mutations avant de recevoir Keytruda.	03/05/2017	Important	ASMR IV par rapport au docétaxel en 2 ^{ème} ligne de traitement du CBNPC dont la tumeur exprime PD-L1 (≥ 1 %) après échec d'au moins une chimiothérapie antérieure.	
TECENTRIQ atezolizumab Roche	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir Tecentriq.	30/05/2018	Important	ASMR IV par rapport au docétaxel dans le CBNPC localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée.		

Chimiothérapies						
Génériques de cisplatine	Non Dérivés du platine	Cancer bronchique	-	-	-	Oui collectivités uniquement
Génériques de carboplatine		Carcinome bronchique à petites cellules	-	-	-	
GEMZAR et ses génériques (gemcitabine) <i>Lilly</i>	Non Anti-métabolite	CBNPC localement avancé ou métastatique	AMM antérieure au décret de 1999 régissant l'ASMR	Important	NA	
TAXOTERE et ses génériques (docétaxel) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non Taxanes	CBNPC localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.	-	Important	NA	
		En association au cisplatine, indiqué dans le traitement du CBNPC non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.	21/07/2004	Important	ASMR IV en association au cisplatine par rapport à l'association vinorelbine - cisplatine.	
TAXOL et ses génériques (paclitaxel) <i>Bristol-Myers Squibb</i>		En association avec le cisplatine, indiqué dans le CBNPC chez les patients pour lesquels une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée.	-	-	-	
ALIMTA (pémétréxed) et génériques <i>Lilly</i>	Analogue de l'acide folique	En monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de CBNPC, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	25/05/2016 (réévaluation SMR et ASMR)	Important	ASMR V en monothérapie dans la prise en charge de 2 ^{ème} ligne du CBNPC, non épidermoïde.	
PÉMÉTREXED FRESENIUS KABI (pémétréxed) <i>Fresenius Kabi</i>		En monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de CBNPC, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	05/10/2016	Important	ASMR V par rapport aux spécialités ALIMTA	
NAVELBINE vinorelbine <i>Pierre Fabre Médicament</i> et ses génériques	Agent du fuseau	CBNPC	AMM antérieure au décret de 1999 régissant l'ASMR	Important	NA	

*classe pharmaco-thérapeutique

A la date de réalisation de l'étude, les CCP étaient les chimiothérapies. A ce jour, les CCP sont la chimiothérapie et l'immunothérapie. Compte tenu d'un développement concomitant entre l'immunothérapie et l'association libre TAFINLAR / MEKINIST, aucune comparaison directe n'est disponible.

A noter que le vémurafenib en monothérapie (ZELBORAF, laboratoire Roche) a fait l'objet en France d'un recueil de données clinique dans le cadre du programme AcSé de l'INCa chez 101 patients ayant un CBNPC avec mutation BRAF V600, en situation d'échec thérapeutique (utilisation hors AMM).²² Il n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent de l'association TAFINLAR / MEKINIST.

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

Conclusion

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

²² Unicancer / INCa. Les résultats finaux des cohortes sur le cancer poumon des projets acse - crizotinib et vemurafenib présentés à la world conference on lung cancer. Communiqué de presse 25 septembre 2018. Disponible sur le site : https://www.fondation-arc.org/sites/default/files/2018-09/World%20conference%20on%20lung%20cancer_resultats%20finaux%20cohortes%20projets%20AcSe%20crizotinib%20et%20vemurafenib.pdf (consulté le 07/10/19)

05 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui (04/2016)	AMM mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600
	Oui (09/2018)	AMM mélanome stade III BRAF V600
Allemagne	Oui (09/2015)	AMM mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600
	Oui (04/2017)	AMM CBNPC avancé BRAF V600
	Oui (08/2018)	AMM mélanome stade III BRAF V600
Pays-Bas	Oui (11/2015)	AMM mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600
Belgique	Oui (02/2017)	AMM mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600
	En cours	AMM CBNPC avancé BRAF V600
Espagne	Oui (04/2016)	AMM mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600
	En cours	AMM CBNPC avancé BRAF V600
Italie	Oui (12/2016)	AMM mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600
	En cours	AMM CBNPC avancé BRAF V600
USA	Oui (01/2014)	AMM mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600
	Oui (01/2017)	AMM CBNPC avancé BRAF V600
	Oui (05/2018)	AMM mélanome stade III BRAF V600
Canada	Oui	AMM mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600
Australie	Oui (08/2015)	AMM mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600
Japon	Oui (05/2016)	AMM mélanome non résecable ou métastatique BRAF V600
	Oui (07/2018)	AMM mélanome stade III BRAF V600

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Seuls les avis rendus dans l'indication concernée par le présent avis sont mentionnés.

Date de l'avis (motif de la demande)	7 mars 2018 (extension d'indication)
Indication	MEKINIST (tramétinib) : « en association au dabrafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600. » TAFINLAR (dabrafénib) : « en association au tramétinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600. »
SMR (libellé)	En l'état actuel du dossier, compte tenu de : - l'absence de donnée solide permettant d'établir la valeur pronostique de la positivité de BRAF V600 chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé ; - l'absence de donnée robuste comparative, <i>versus</i> des comparateurs cliniquement pertinents, notamment sur la survie globale <i>versus</i> chimiothérapie

	alors que cette comparaison était possible, ne permettant pas de quantifier l'apport de l'association TAFINLAR / MEKINIST, la Commission considère que le service médical rendu par l'association TAFINLAR / MEKINIST est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600.
Place dans la stratégie thérapeutique	En l'état actuel du dossier, la Commission considère que l'association TAFINLAR / MEKINIST n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600, compte tenu de l'absence de donnée comparative <i>versus</i> des comparateurs cliniquement pertinents (chimiothérapie, immunothérapies anti-PD1).
ASMR (libellé)	Sans objet.
Etudes demandées	La Commission souhaite réévaluer l'association TAFINLAR / MEKINIST dès que des données robustes, permettant de quantifier l'apport de cette association notamment en termes de survie globale et de la positionner dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600 seront disponibles.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de réévaluation de l'association TAFINLAR / MEKINIST (dabrafénib / tramétinib) dans le CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600 en 2^{ème} ligne de traitement ou plus, après échec des traitements standards actuels (chimiothérapie et/ou immunothérapie) repose sur :

- Les résultats d'efficacité et de tolérance de la cohorte B de l'étude de phase II non comparative (étude BRF113928) ayant évalué l'efficacité de l'association dabrafénib / tramétinib en 2^{ème} ligne de traitement et plus chez des patients ayant un CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E, déjà évalués par la Commission dans son avis du 7 mars 2018 ;
- Les résultats de comparaisons indirectes de l'association dabrafénib / tramétinib *versus* la chimiothérapie (docétaxel) d'une part, et *versus* l'immunothérapie (nivolumab) d'autre part, chez les patients atteints de CBNPC avancé ou métastatique ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement (cf. chapitre 6.1.2 « Nouvelles données cliniques ») ;
- Les résultats de quatre études observationnelles rétrospectives, évaluant les inhibiteurs de BRAF +/- en association avec les inhibiteurs de MEK chez des patients atteints de CBNPC porteurs de la mutation BRAF V600 (cf chapitre 06.5 « Données d'utilisation »)

07.1 Efficacité

7.1.1 Rappel des données précédemment évaluées par la Commission (avis CT du 7 mars 2018)²

Les données cliniques d'efficacité de l'association dabrafénib / tramétinib dans le CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600E ont reposé sur une étude de phase II non comparative, ouverte, multicohortes, déjà évaluée par la Commission dans son avis du 7 mars 2018. La cohorte B de cette étude a évalué l'association dabrafénib / tramétinib en 2^{ème} ligne de traitement et plus. Les cohortes A (dabrafénib en monothérapie quelle que soit la ligne de traitement, indication non retenue pour l'AMM) et C (dabrafénib / tramétinib en association en 1^{ère} ligne de traitement) ne correspondent pas au sous-groupe faisant l'objet de la réévaluation. Par conséquent les résultats de ces deux cohortes ne sont pas rappelés dans le présent avis.

Aucun résultat actualisé n'est disponible depuis la précédente évaluation de la Commission, le prochain cut-off étant prévu le 28 décembre 2020 (5 ans après l'inclusion du dernier patient dans l'étude) ou à l'atteinte de 70 % de décès dans chacune des cohortes.

Rappel des résultats de la cohorte B de l'étude BRF113928, en 2^{ème} ligne de traitement et plus du CBNPC métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, chez 57 patients :

L'âge médian des patients était de 64 ans, regroupant 51 % d'hommes. La majorité des patients (91 %) avait un statut ECOG 0 ou 1. Les caractéristiques de la maladie étaient un adénocarcinome (93 %), métastatique dans 100 % des cas. Une confirmation par le laboratoire central de la mutation BRAF V600E a été obtenue chez 39 % (22/57) des patients.

Les patients avaient reçu une (67 %) ou ≥ 2 lignes (33 %) de traitement. Le traitement antérieur comprenait une chimiothérapie à base de sels de platine dans 98 % des cas (carboplatine 69 %, pémétréxed 46 %, cisplatine 42 %, bévacizumab 19 %, gemcitabine 14 %, paclitaxel 14 % et docétaxel 11 %).

Après un suivi médian de 11,6 mois, le taux de réponse globale évalué par les investigateurs (TRG, critère de jugement principal) a été de 63,2 % (36/57 patients ; IC 95% [49,3 ; 75,6]), avec une majorité (34/36 ; 94 %) de réponses partielles. Ce résultat a été confirmé par le comité de relecture indépendant (critère de jugement secondaire non hiérarchisé), avec 100 % (36/36) de réponses partielles. Le TRG a été considéré comme statistiquement supérieur au seuil prédéfini de 30 % selon l'analyse statistique prévue au protocole.

Parmi les critères de jugement secondaires non hiérarchisés, présentés à titre exploratoire, la durée médiane de la réponse a été de 9 mois. La médiane de survie globale et la médiane de survie sans progression ont été respectivement de 17,6 et 9,7 mois.

7.1.2 Nouvelles données cliniques ²³

Dans le cadre de cette réévaluation, en l'absence de données comparatives directes, une comparaison indirecte ajustée par le matching (MAIC) a été réalisée par le laboratoire. Elle avait pour objectif de mettre en perspective les résultats d'efficacité de l'association TAFINLAR / MEKINIST avec la chimiothérapie (docétaxel) d'une part, et avec l'immunothérapie (nivolumab) d'autre part, en 2^{ème} ligne de traitement et plus du CBNPC avancé ou métastatique.

Les critères de jugement étaient les suivants : survie globale, survie sans progression, taux de réponse globale (incluant le taux de réponses complètes et partielles) et taux de contrôle de la maladie (incluant le taux de réponse globale et de maladie stable).

Ont été utilisées pour ces comparaisons indirectes ajustées d'une part, les données de l'étude BRF113928 (étude de phase II non comparative ayant évalué l'efficacité de l'association dabrafénib / tramétinib en 2^{ème} ligne de traitement et plus du CBNPC muté BRAF V600E – cohorte B) et d'autre part, celles de l'étude Checkmate 057 (étude de phase III en ouvert, ayant évalué l'efficacité de docétaxel *versus* nivolumab chez des patients ayant un CBNPC non épidermoïde, en échec à la chimiothérapie à base de sel de platine).

Les facteurs de confusion identifiés par le laboratoire pour chacune des comparaisons ont été l'âge, le sexe, l'ethnie, le statut fumeur, le statut ECOG, l'histologie de la tumeur, le nombre de traitements reçus précédemment, la meilleure réponse obtenue avec le dernier traitement reçu, les traitements de maintenance et radiothérapies reçues précédemment. Après ajustement sur ces facteurs, un test du log rank a été utilisé pour comparer les médianes de survie globale et de survie sans progression et le HR a été estimé selon un modèle de Cox univariable.

Les résultats ont suggéré une différence significative en faveur de TAFINLAR / MEKINIST par rapport au docétaxel et au nivolumab en termes de survie sans progression ainsi qu'une différence significative en faveur de TAFINLAR / MEKINIST par rapport au docétaxel en termes de survie globale. Aucune différence significative sur la survie globale *versus* nivolumab n'a été observée.

Néanmoins, la Commission souligne qu'une comparaison directe aux chimiothérapies était possible et que ces comparaisons indirectes ne permettent pas une évaluation sans biais de la quantité d'effet

²³ Rapport d'étude. Avril 2019. Indirect comparison of efficacy outcomes for dabrafenib and trametinib combination therapy in the treatment of previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer.

de TAFINLAR / MEKINIST par rapport au docétaxel ou au nivolumab, même après l'utilisation d'une approche par modélisation statistique (ajustement par matching et modèles de régression).

Plusieurs limites méthodologiques de ces comparaisons indirectes sont à souligner, notamment :

- la diminution de l'effectif dans l'étude BRF113928 de 40 % après ajustement par matching sur la base des critères d'inclusion / non inclusion de l'étude Checkmate 057 ;
- un biais de sélection de l'étude Checkmate 057 ne pouvant être écarté ;
- l'absence de comparabilité concernant le type de mutation entre les patients de l'étude Checkmate 057 (mutation non testée) et ceux de l'étude BRF113928 (mutation V600E) ;
- l'incertitude quant à l'exhaustivité et la valeur pronostique des facteurs de confusion retenus par le laboratoire, pouvant être à l'origine d'une hétérogénéité des effets thérapeutiques, notamment en termes de quantité d'effet sur la survie globale ;
- l'absence de données comparatives en ce qui concerne la tolérance.

07.2 Qualité de vie

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

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

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

En 2^{ème} ligne de traitement et plus, après un suivi médian de 11,6 mois, des EI ont conduit à l'arrêt définitif du traitement chez 14 % (8/57) des patients. Une diminution de la posologie et une interruption du traitement ont été nécessaires chez respectivement 42 % et 72 % des patients traités par dabrafénib et chez 33 % et 60 % des patients traités par tramétinib.

L'incidence des EI graves a été de 56 % (32/57) en 2^{ème} ligne de traitement et plus : fièvre (16 %), anémie (5 %), hémoptysie, hypercalcémie, nausées, état confusionnel, perte d'appétit, carcinome épidermoïde de la peau (4 %), diminution de la fraction d'éjection, embolie pulmonaire, augmentation des transaminases, vomissements (2 %).

Des EI de grades 3 ou 4 ont été rapportés chez 49 % (28/57) des patients en 2^{ème} ligne et plus ; les plus fréquents étaient : neutropénie (9 %), hyponatrémie (7 %), anémie (5 %), asthénie, dyspnée, déshydratation, hypertension, hypercalcémie, leucopénie, carcinome épidermoïde cutané (4 %).

Aucune nouvelle donnée de tolérance issue d'étude clinique n'a été fournie.

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

Tableau 2 : PGR de TAFINLAR (version 9.1 du 30 juin 2017)

Risques importants identifiés pour dabrafénib	<ul style="list-style-type: none">- Nouveau cancer primaire/secondaire- Insuffisance rénale (pré-rénale et intrinsèque)- Uvéite- Photosensibilité sévère- Interactions médicamenteuses
Risques importants potentiels pour dabrafénib	<ul style="list-style-type: none">- Toxicité cardiaque non spécifique- Toxicité sur les testicules- Toxicité sur le développement- Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Risques importants potentiels pour l'association dabrafénib + tramétinib	- Embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
Informations manquantes pour dabrafénib	- Sécurité d'emploi chez les patients avec insuffisance rénale sévère - Sécurité d'emploi chez les patients avec insuffisance hépatique modérée à sévère

Les modifications suivantes ont été apportées au PGR européen de TAFINLAR depuis l'avis de la Commission du 7 mars 2018 :

Une mise à jour a été faite afin d'inclure la nouvelle indication : traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome cutané de stade III, porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.

Les risques suivants ont fait l'objet d'une requalification :

- Fusion des trois risques identifiés : « Carcinome épidermoïde cutané » / « Nouveau mélanome primitif » / « Récidives de tumeurs non cutanées ou tumeurs non cutanées secondaires » en un seul nouveau risque identifié « Nouveau cancer primaire/secondaire ».
- Risque potentiel : la photosensibilité est réévaluée en « Photosensibilité sévère » comme risque identifié.
- L'information manquante « Utilisation pendant la grossesse et allaitement » est requalifiée comme risque potentiel.

Les risques suivants ont été retirés du PGR :

- Risque identifié : « Neutropénie » pour l'association dabrafénib + tramétinib ; « Pancréatite » ;
- Risque potentiel : « Interactions médicamenteuses »
- Information manquante : « Utilisation chez les patients avec altération de la fonction cardiaque ou une insuffisance cardiaque symptomatique de stade II, III ou IV selon la classification NYHA » ; « Utilisations chez les patients non caucasiens » ; « Sécurité d'emploi chez les patients ayant un allongement du QT avant traitement (QTc > ou égal à 480 msec), des antécédents de syndrome coronarien aigu incluant un angor instable, d'angioplastie coronaire, de pose de stent, d'arythmie cardiaque (excepté une arythmie sinusale) dans les 24 semaines précédentes et d'anomalie morphologique de valve cardiaque (anomalie modérée ou sévère) ».

Tableau 3 : PGR de MEKINIST (version 15.0 du 30 juin 2017)

Risques importants identifiés pour tramétinib	- Dysfonction ventriculaire gauche systolique (ex. : dysfonction ventriculaire gauche et diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche) - Événements oculaires (ex. : occlusion de la veine rétinienne, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien) - Pneumopathie / Atteinte pulmonaire interstitielle - Événements hépatiques (ex. : augmentation des ASAT et ALAT et insuffisance hépatique) - Événements hémorragiques - Affections gastro-intestinales (diarrhée, colite et perforation gastro-intestinale)
Risques importants potentiels pour tramétinib	- Anomalie de la fertilité féminine - Sécurité d'emploi chez les enfants < 18 ans (incluant les effets indésirables potentiels sur la maturation du squelette et sur la maturation sexuelle) - Toxicité sur le développement - Utilisation pendant la grossesse et risques en cas d'allaitement
Risques importants potentiels pour l'association dabrafénib + tramétinib	- Embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
Informations manquantes pour tramétinib	- Utilisation chez les patients avec altération de la fonction cardiaque ou une insuffisance cardiaque symptomatique de stade II, III ou IV selon la classification NYHA - Données de tolérance chez les patients avec atteinte rénale sévère

-
- Données de tolérance chez les patients avec insuffisance hépatique modérée à sévère
 - Sécurité d'emploi chez les patients ayant eu récemment (dans les 6 mois) un syndrome coronarien aigu incluant un angor instable, une angioplastie coronaire, un stent, une arythmie cardiaque (excepté une arythmie sinusale), une hypertension réfractaire au traitement (pression artérielle systolique > 140 mm Hg et/ou diastolique > 90 mm Hg qui ne peut être contrôlée par une thérapie anti-hypertensive).
 - Interaction médicamenteuse (effet du tramétinib sur les contraceptifs oraux)
-

Les modifications suivantes ont été apportées au PGR européen de MEKINIST depuis l'avis de la Commission du 7 mars 2018 :

Les risques suivants ont été retirés du PGR :

- Risques identifiés : « Neutropénie », « Toxicités cutanées », « Hypertension », « Hypersensibilité », et « Rhabdomyolyse » ;
- Risque potentiel : « Utilisation hors indications dans le mélanome résécable/réséqué (traitement adjuvant), dans les tumeurs non mélanomateuses avec mutation BRAF V600, dans les mélanomes sans mutation BRAF V600, chez des patients dont la maladie a progressé au cours d'un traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF (tramétinib en monothérapie uniquement), en association avec d'autres agents anticancéreux ou quand des tests non validés sont utilisés », et « Utilisation chez le patient âgé (≥ 65 ans) » ; « insuffisance hépatique » ;
- Informations manquantes : « Utilisations chez les patients non caucasiens », « Sécurité d'emploi chez les patients ayant des antécédents d'occlusion de la veine rétinienne ou de rétinopathie séreuse centrale (reclassifié en tant que décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien) » et « Sécurité d'emploi chez les patients avec des antécédents de pneumonie ou de pathologie pulmonaire interstitielle ».

En outre, l'information manquante « Utilisation pendant la grossesse et risques en cas d'allaitement » a été requalifiée en risque potentiel.

7.3.3 Données issues des PSUR

Les derniers rapports de pharmacovigilance (PSUR) fournis par le laboratoire n'ont pas rapporté de nouveau signal de tolérance avec MEKINIST (PSUR n°5 couvrant la période du 30 mai 2017 au 29 mai 2018) ou TAFINLAR (PSUR n°7 couvrant la période du 27 août 2017 au 26 août 2018). Certains EI ont conduit à la mise à jour du RCP (section 4.8), notamment la myocardite pour MEKINIST. D'autres risques ont fait l'objet d'une revue sans modification du RCP : syndrome d'activation macrophagique, radio sensibilisation, encéphalopathie, syndrome néphrotique, hypersensibilité croisée avec vémurafénib, événements cutanés sévères et syndrome de Guillain Barré pour TAFINLAR, et le risque de décès d'origine cardiaque/ mort subite / choc cardiogénique pour MEKINIST.

7.3.4 Données issues du RCP

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

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

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

Sans objet

07.5 Données d'utilisation

7.5.1 Données issues de l'étude observationnelle rétrospective française EXPLORE GFPC 02-14 ²⁴

L'étude EXPLORE GFPC 02-14 est une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique, française dont l'objectif est de décrire les caractéristiques des patients atteints de CBNPC porteurs de la mutation BRAF V600 et les effets des différents traitements chez ces patients. L'étude a inclus 59 patients dans 24 centres, diagnostiqués entre janvier 2012 et décembre 2014. Les patients étaient majoritairement des hommes (58 %), fumeurs ou anciens fumeurs (73 %), avec un statut ECOG 0-1 (82 %). Les caractéristiques de la tumeur étaient principalement un adénocarcinome (93 %), diagnostiqué au stade métastatique (77 %). La mutation V600E a été retrouvée dans 74 % des cas. Aucune différence significative en termes de caractéristiques patients et de résultats n'a été mise en évidence entre les mutations BRAF V600E et les non V600E.

Parmi les patients diagnostiqués au stade métastatique, 79 % ont reçu un traitement de 1^{ère} ligne : il s'agissait de la chimiothérapie (62 %), de soins de support (24 %) ou d'un inhibiteur de BRAF (14 %). Un taux de réponse de 52 % et une médiane de survie sans progression de 9 mois [IC95% : 6 – 15] ont été rapportés. La médiane de survie sans progression dans le sous-groupe de patients traités par un inhibiteur BRAF était de 9 mois [IC95% : 6,4 – 22,2].

Une 2^{ème} ligne de traitement a concerné 48 % des patients diagnostiqués au stade métastatique : il s'agissait de la chimiothérapie dans 67 % des cas, d'un anti BRAF (24 %) ou de soins de support (9 %). Le taux de réponse a été de 35 % et la médiane de survie sans progression de 4 mois [IC95% : 2 – 11]. La proportion de patients en vie à 2 ans était de 58,5 % [IC95% : 46 – 75].

7.5.2 Données issues d'une étude observationnelle rétrospective internationale ²⁵

Il s'agit d'une revue observationnelle rétrospective de dossiers médicaux, réalisée à la demande du laboratoire, entre 2005 et 2016 (75 % des patients ont été diagnostiqués entre 2014 et 2016). Les patients inclus étaient atteints de CBNPC avancé muté BRAF V600 en Europe (France, Allemagne, Espagne, Pays Bas), au Canada et en Corée du Sud et devaient avoir au moins 12 mois de suivi post diagnostique, à l'exception des patients décédés.

Au total, 76 patients ont été inclus dont 31 patients français (41 %). L'âge médian au diagnostic était de 64 ans. La majorité des patients étaient des femmes (60 %), fumeurs ou anciens fumeurs (60 %), en bon état général (65 % avait un statut ECOG 0-1). Les patients avaient principalement un adénocarcinome (93 %), diagnostiqué au stade métastatique (84 %).

Parmi les 66 patients (87 %) ayant reçu au moins une ligne de traitement, 61 % avaient été testés pour leur mutation BRAF avant de recevoir un traitement. En 1^{ère} ligne, 76 % ont reçu une chimiothérapie et 12 % ont reçu une thérapie ciblée (inhibiteur de BRAF +/- inhibiteur de MEK). La durée médiane de traitement était de 4 mois. En 2^{ème} ligne de traitement, les patients ont reçu principalement une chimiothérapie (46 %) ou une thérapie ciblée (27 %), pour une durée médiane de traitement de 5 mois. En 3^{ème} ligne de traitement, les patients ont reçu une chimiothérapie (38 %), une thérapie ciblée (24 %), durée médiane de traitement 3 mois.

La médiane de survie globale analysée chez 72 patients après un suivi médian de 24 mois a été de 19 mois [IC95% 13 – 23] tous patients confondus, 23 mois [IC95% : 18 – 98] chez les patients ayant reçu une thérapie ciblée et 12 mois [IC95% : 4 – 20] chez les patients n'ayant pas reçu de thérapie ciblée. Aucun test statistique n'a été effectué.

²⁴ Auliac JB, Bayle S, Vergnenegre A et al. Patients with non-small-cell lung cancer harbouring a BRAF mutation: a multicentre study exploring clinical characteristics, management, and outcomes in a real-life setting: EXPLORE GFPC 02-14. *Curr Oncol* 2018; 25(5): e398–e402

²⁵ Rapport de fin d'étude. Septembre 2018. Davis K, Goyal R. Findings From a Multinational Retrospective Chart Review to Assess Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer.

7.5.3 Données issues d'une étude observationnelle rétrospective américaine ²⁶

Il s'agit d'une revue observationnelle rétrospective de dossiers médicaux de patients atteints de CBNPC avancé muté BRAF V600, traités dans 7 centres anticancéreux académiques américains entre 2009 et 2016. Les patients ayant déjà participé à un essai clinique recevant un anti BRAF ont été exclus. Le suivi médian des patients a été de 15 mois à partir du diagnostic et de 9 mois à partir de l'identification de la mutation BRAF V600.

Parmi les 72 patients inclus, 61 % étaient des femmes. Les patients avaient en moyenne 65 ans au moment du diagnostic, un statut ECOG 0-1 pour 48 % d'entre eux (44 % des dossiers ne mentionnaient pas le statut ECOG), et 67 % étaient fumeurs ou anciens fumeurs. La majorité des patients avait un adénocarcinome (90 %), diagnostiqué au stade métastatique (71 %).

Parmi les patients ayant reçu un traitement de 1^{ère} ligne (72 % ; 52/72), la majorité a reçu une chimiothérapie à base de sels de platine +/- bévacicumab (77 %). La durée médiane de traitement était de 5 mois [1 mois – 47,1 mois]. Aucun patient n'a reçu d'inhibiteur BRAF en 1^{ère} ligne. Parmi les 46 % (33 patients) ayant reçu un traitement de 2^{ème} ligne, 30 % (10 patients) ont reçu un inhibiteur de BRAF +/- inhibiteur de MEK et 30 % une chimiothérapie à base de sel de platine ou pémétréxed en monothérapie. Le temps médian d'instauration d'une 2^{ème} ligne de traitement a été de 1 mois [< 1 mois – 37 mois] et la durée médiane de traitement de 2 mois [< 1 – 29 mois].

Aucune différence statistiquement significative en termes de médianes de survie globale n'a été mise en évidence au sein des différents sous-groupes : 31 mois [IC95% : 14 – 64] tous patients confondus, 56 mois [IC95% : 13 – 89] chez les patients ayant reçu un inhibiteur BRAF +/- inhibiteur MEK et 27 mois [IC95% : 10 – 65] chez les patients n'ayant pas reçu de thérapie ciblée.

7.5.4 Données issues d'une étude rétrospective réalisée dans le cadre d'un partenariat avec le CHU de Lille et le centre de référence régional en cancérologie ²⁷

La plateforme de Lille réalise la recherche d'altérations moléculaires pour l'ensemble des patients du Nord Pas de Calais. Les données de 60 patients atteints de cancer bronchique BRAF V600E issues de la base de données et testés entre mai 2011 et août 2018 ont été recueillies de façon rétrospective. La majorité des patients étaient des hommes (57 %), d'âge moyen au diagnostic 66 ans, fumeurs ou anciens fumeurs (53 %) ; 64 % d'entre eux avaient un statut ECOG 0 ou 1. La plupart avait un adénocarcinome (95 %), diagnostiqué d'emblée au stade métastatique (77 %).

Les données sur la prise en charge thérapeutique étaient disponibles pour 48 d'entre eux. En 1^{ère} ligne de traitement, 40 % des patients ont reçu une chimiothérapie, 19 % une thérapie ciblée (inhibiteur BRAF +/- inhibiteur de MEK), 6 % une immunothérapie et 33 % des soins de support. Les taux de réponse étaient respectivement pour la chimiothérapie, l'immunothérapie et la thérapie ciblée 32 %, 33 % et 44 %, avec uniquement des réponses partielles. Seuls 35 % des patients (17/48) ont reçu un traitement de 2^{ème} ligne (chimiothérapie 8 %, immunothérapie 10 %, thérapie ciblée 10 % et soins de support 6 %) et 10 % (5/48) un traitement de 3^{ème} ligne (dont 6 % de thérapie ciblée).

²⁶ Horn L, Baulm J, Forde PM, et al. Real world treatment patterns and survival of patients with BRAF V600 mutated metastatic non small cell lung cancer. Lung cancer 2019;128:74-90

²⁷ Rapport sur les cancers bronchiques avec mutations cMET et BRAF. Base de données issue de la plateforme de Lille.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 18/27
Avis définitif

07.6 Résumé & discussion

La demande de réévaluation du SMR de l'association TAFINLAR / MEKINIST concerne une **indication restreinte par rapport à l'AMM et la précédente évaluation de la CT, à savoir en 2^{ème} ligne de traitement ou plus** du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, porteur d'une mutation BRAF V600, après échec des traitements standards actuels (chimiothérapie +/- immunothérapie).

Pour rappel, la Commission avait octroyé à TAFINLAR / MEKINIST en mars 2018 un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM compte tenu de l'absence de donnée solide permettant d'établir la valeur pronostique de la positivité de BRAF V600 et l'absence de données robustes comparatives, *versus* des comparateurs cliniquement pertinents, notamment la chimiothérapie alors que cette comparaison était possible, ne permettant pas de quantifier l'apport de l'association TAFINLAR / MEKINIST. **Par conséquent, la présente demande de réévaluation correspond d'un point de vue réglementaire à une demande d'inscription de ces spécialités dans cette indication (2^{ème} ligne et plus) et les conclusions de l'avis du 7 mars 2018 ne sont pas remises en question concernant la 1^{ère} ligne de traitement.**

Les résultats de l'étude BRF113928 de phase II, non comparative, ouverte, multicohortes, chez des patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur de la mutation BRAF V600E ont déjà été pris en compte par la Commission dans son avis du 7 mars 2018, sans actualisation des données à la date du présent avis. Seule la cohorte B est concernée par le champ de la réévaluation, en 2^{ème} ligne de traitement et plus. Les 57 patients analysés dans la cohorte B avaient reçu une ligne (67 %) ou ≥ 2 lignes (33 %) de traitement. Le traitement antérieur comprenait un doublet à base de sels de platine (98 %), les chimiothérapies les plus utilisées étant le carboplatine (69 %), le pémétréxed (46 %) et le cisplatine (42 %). Après un suivi médian de 11,6 mois, le taux de réponse globale évalué par les investigateurs qui était le critère de jugement principal a été de 63,2 % ; IC 95% [49,3 ; 75,6], dont 94 % de réponses partielles.

Par ailleurs, aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude.

Le profil de tolérance de l'association semble être similaire à celui observé dans le traitement du mélanome et gérable par des adaptations posologiques ou interruptions de traitement, en cas de fièvre notamment qui était l'effet indésirable le plus fréquent. Il ne semble pas y avoir de problème de tolérance particulier lié au cancer bronchique. En 2^{ème} ligne de traitement et plus, après un suivi médian de 11,6 mois, des EI ont conduit à l'arrêt définitif du traitement chez 14 % (8/57) des patients. L'incidence des EI graves a été de 56 %. Des EI de grades 3 ou 4 ont été rapportés chez 49 % des patients : neutropénie (9 %), hyponatrémie (7 %), anémie (5 %), asthénie, dyspnée, déshydratation, hypertension, hypercalcémie, leucopénie, carcinome épidermoïde cutané (4 %). Depuis le précédent avis, aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté.

Le laboratoire a déposé les résultats de deux comparaisons indirectes *versus* la chimiothérapie (docétaxel) et l'immunothérapie (nivolumab), en 2^{ème} ligne de traitement et plus du CBNPC avancé, sans appariement sur le statut BRAF. La Commission souligne qu'une comparaison directe *versus* chimiothérapie était possible et que ces comparaisons indirectes suggérant la supériorité de la bithérapie ciblée ne permettent pas une évaluation sans biais de la quantité d'effet de TAFINLAR / MEKINIST par rapport au docétaxel ou au nivolumab.

Des données issues d'études observationnelles sont également disponibles et confirment les caractéristiques des patients retrouvées dans la littérature, suggérant que la mutation BRAF V600 est retrouvée dans 2 % des CBNPC, principalement chez des patients de plus de 60 ans, fumeurs ou anciens fumeurs, aussi bien chez les hommes que chez les femmes et majoritairement associée à un adénocarcinome. La mutation V600E représente environ 50 % des mutations BRAF. Cependant, aucune conclusion robuste concernant l'efficacité ou la tolérance de l'association dabrafénib + tramétinib chez des patients atteints de CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600 ne peut être faite sur la base de ces études, compte tenu notamment du très faible effectif de patients en 2^{ème} ligne de traitement et plus et du fait que l'inhibiteur BRAF étudié n'était pas

systématiquement le dabrafénib ou n'était pas associé à un inhibiteur MEK, en conformité avec l'AMM.

A ce jour, les traitements de référence des CBNPC en France sont identiques en présence ou en l'absence de la mutation BRAF et reposent sur l'immunothérapie et la chimiothérapie. L'association TAFINLAR / MEKINIST est le premier traitement ciblant la mutation BRAF. En l'état actuel, la valeur pronostique de la mutation BRAF dans le CBNPC avancé est largement discutée (mauvais pronostic dans certaines études, meilleur pronostic dans d'autres) et reste à démontrer.^{6,16,17,18,19,20,24,26}

Par ailleurs, l'absence de données robustes comparatives *versus* les traitements standards actuels ne permet pas de quantifier l'apport de la thérapie ciblée dans la stratégie de prise en charge du CBNPC porteur de la mutation BRAF V600. En outre, l'efficacité de la thérapie ciblée en échec à l'immunothérapie n'est pas connue (les patients prétraités de l'étude BRF113928 recevaient quasi exclusivement une chimiothérapie).

En résumé, compte tenu :

- des données cliniques disponibles issues principalement d'une étude de cohorte de phase II non comparative, ouverte, indiquant un taux de réponse globale de 63 % chez des patients ayant un CBNPC porteur de la mutation BRAF V600E,
- du besoin médical identifié en 2^{ème} ligne de traitement et plus, dans un contexte où l'association TAFINLAR / MEKINIST est le seul traitement disposant d'une AMM dans cette indication,
- des données observationnelles, notamment françaises, laissant présager d'un possible intérêt de la molécule,
- mais de l'absence de comparaison directe *versus* les traitements standards actuels et l'absence de données chez les patients traités antérieurement par immunothérapie, traitement de référence en 1^{ère} ligne,
- et au vu des incertitudes qui persistent quant à la valeur pronostique de la mutation BRAF V600, l'impact de TAFINLAR / MEKINIST sur la morbidité est difficile à quantifier. L'impact sur la mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, l'association TAFINLAR / MEKINIST pourrait apporter une réponse au besoin médical partiellement couvert identifié chez les patients atteints de CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600E, en 2^{ème} ligne de traitement et plus après échec des traitements standards actuels (chimiothérapie et/ou immunothérapie). Ces éléments devront être confirmés dans une étude observationnelle (cf. 010. Autres recommandations de la Commission).

07.7 Programme d'études

Aucune nouvelle étude concernant l'association TAFINLAR / MEKINIST dans le CBNPC porteur de la mutation BRAF V600 n'est prévue. La Commission regrette que le développement de ce médicament soit terminé.

Une étude de phase II (ROAR), évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association dabrafénib / tramétinib dans les cancers rares porteurs de la mutation BRAF V600E est en cours (inclusions terminées).

Une étude de phase II non comparative multi cohortes (COMBI-MB) évaluant l'association de dabrafénib / tramétinib chez les patients atteints d'un mélanome porteur de la mutation BRAF présentant des métastases cérébrales est en cours.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique de prise en charge du CBNPC avancé ou métastatique doit être définie dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction en premier lieu de la présence d'anomalies moléculaires (notamment mutation de l'EGFR, translocations ALK ou ROS1) puis de l'expression tumorale du PD-L1, mais aussi de l'histologie de la tumeur (épidermoïde ou non épidermoïde), de l'âge, du statut ECOG et des préférences du patient.^{3,5}

Pour rappel, la prise en charge du CBNPC avancé ou métastatique, en l'absence d'altération moléculaire (EGFR, ALK ou ROS1), chez les patients ayant un statut ECOG 0-2 en 1^{ère} ligne repose désormais sur :

- En l'absence de contre-indication au pembrolizumab et en cas de positivité de PD-L1 $\geq 50\%$, le pembrolizumab en monothérapie (ASMR III par rapport à la bithérapie à base de sels de platine)²⁸ ;
- En l'absence de contre-indication aux immunothérapies et quel que soit le taux d'expression de PD-L1, l'immunochimiothérapie :
 - dans le traitement des CBNPC non épidermoïdes : l'association pembrolizumab, sel de platine et pémétréxed (SMR important, ASMR III *versus* pémétréxed et sel de platine)²⁹ ou l'association atézolizumab, bévacizumab, carboplatine et paclitaxel (SMR modéré, ASMR V *versus* bévacizumab, paclitaxel et carboplatine)³⁰ ;
 - dans le traitement des CBNPC épidermoïdes : l'association pembrolizumab, carboplatine, paclitaxel ou nab-paclitaxel (SMR important, ASMR III *versus* l'association carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel)³¹ ;
- En cas de contre-indication au pembrolizumab, une chimiothérapie est indiquée. Aucun protocole de chimiothérapie n'a démontré une supériorité par rapport à un autre. Une bithérapie à base de sel de platine est plus efficace qu'une monothérapie, et aussi efficace et moins toxique qu'une trithérapie. L'ajout de bévacizumab à une bithérapie à base de sel de platine a démontré un bénéfice en survie globale dans les CBNPC non épidermoïdes.⁹

En 2^{ème} ligne du CBNPC avancé ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure, quel que soit le type histologique (épidermoïde ou non épidermoïde), en l'absence d'altération moléculaire et de contre-indication, l'immunothérapie est le traitement à privilégier : pembrolizumab en cas de taux de PD-L1 $\geq 1\%$, nivolumab ou atézolizumab.^{12,13,14,15}

Les traitements disponibles en 2^{ème} ligne pour les patients ayant reçu une immunothérapie en 1^{ère} ligne sont les chimiothérapies, notamment à base de docétaxel.

A ce jour, aucun traitement spécifique n'est disponible dans le CBNPC porteur d'une mutation BRAF ; la stratégie thérapeutique chez ces patients est identique à celle des CBNPC en l'absence de mutation. TAFINLAR / MEKINIST est le premier traitement disposant d'une AMM dans l'indication des CBNPC avancés ou métastatiques porteur d'une mutation BRAF V600.

L'ESMO (niveau III, A), le NCCN (niveau II, A) et le référentiel AURA (Auvergne Rhône-Alpes) en oncologie thoracique^{5,7,9} préconisent l'utilisation de l'association TAFINLAR / MEKINIST en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de traitement du CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600 sur la base

²⁸ HAS. Avis de la commission de Transparence du 17 mai 2017 concernant l'inscription au remboursement de KEYTRUDA en monothérapie en première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) $\geq 50\%$, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK

²⁹ HAS. Avis de la commission de Transparence du 20 février 2019 concernant l'inscription au remboursement de KEYTRUDA en association à une chimiothérapie à base de pémétréxed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.

³⁰ HAS. Avis de la commission de Transparence du 09 octobre 2019 concernant l'inscription au remboursement de TECENTRIQ en association au bévacizumab, paclitaxel et carboplatine, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique.

³¹ HAS. Avis de la commission de Transparence du 09 octobre 2019 concernant l'inscription au remboursement de KEYTRUDA, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde.

notamment des résultats de l'étude BRF113928 de phase II non comparative ayant pour critère de jugement principal un taux de réponse, décrite dans les données d'efficacité du présent avis (cf. 7.1.1).

Place de TAFINLAR / MEKINIST dans la stratégie thérapeutique :

Dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que l'association TAFINLAR / MEKINIST (dabrafénib / tramétinib) est un traitement de 2^{ème} ligne et plus, après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie, chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur de la mutation BRAF V600E. L'association TAFINLAR / MEKINIST n'a pas de place dans le traitement des patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600 dans les autres situations en 2^{ème} ligne de traitement et plus.

Pour rappel, l'association TAFINLAR / MEKINIST n'a pas de place en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600, incluant la mutation V600E (cf. avis du 7 mars 2018)².

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée curative du CBNPC porteur d'une mutation BRAF V600.
- ▶ Faute de comparaison aux alternatives disponibles et considérant les faiblesses méthodologiques de l'étude fournie ainsi que les incertitudes quant à la valeur pronostique de la mutation V600, l'impact de TAFINLAR / MEKINIST sur la morbidité est difficile à quantifier. Le rapport efficacité/effets indésirables de TAFINLAR / MEKINIST dans le traitement du CBNPC avancé en 2^{ème} ligne de traitement et plus est faible en cas de mutation BRAF V600E et devra être confirmé par de nouvelles données observationnelles. Il est non établi dans les autres situations, notamment en cas de mutation BRAF non V600E, faute de données.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses en 2^{ème} ligne de traitement et plus, qui sont les chimiothérapies et les immunothérapies, cependant l'association de TAFINLAR / MEKINIST est le seul traitement autorisé ciblant la mutation BRAF V600.
- ▶ Dans l'attente des nouvelles données d'efficacité et de tolérance, l'association TAFINLAR / MEKINIST dans le traitement du CBNPC avancé est une option en 2^{ème} ligne de traitement et plus, uniquement en cas de mutation BRAF V600E. TAFINLAR / MEKINIST n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans les autres situations, faute de données.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du CBNPC en particulier au stade avancé,
- la faible incidence des CBNPC porteurs d'une mutation BRAF V600,
- des incertitudes quant à la valeur prédictive et pronostique de cette mutation,
- l'absence de donnée de qualité de vie,
- l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- des incertitudes sur la réponse au besoin médical partiellement couvert identifié (notamment sur l'impact en termes de morbi-mortalité),

l'association TAFINLAR / MEKINIST n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu (SMR) par l'association TAFINLAR / MEKINIST est :

- **faible dans le traitement des patients adultes ayant un CBNPC avancé uniquement chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E et en 2^{ème} ligne de traitement et plus, après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie.** La Commission conditionne le maintien du SMR à la mise en place d'un recueil de données observationnelles des patients traités par l'association TAFINLAR / MEKINIST pour un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600 en vue d'une réévaluation de l'association TAFINLAR / MEKINIST dans un délai de 2 ans (cf. 010. Autres recommandations de la Commission).
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations en 2^{ème} ligne de traitement et plus.**

Pour rappel, la Commission dans son avis du 7 mars 2018 a considéré que le SMR chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé, porteur d'une mutation BRAF V600 en 1^{ère} ligne de traitement était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

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 uniquement dans le traitement des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600E, en 2^{ème} ligne de traitement et plus.

La Commission donne un avis défavorable 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 les autres situations en 2^{ème} ligne de traitement et plus.

Pour rappel, la Commission dans son avis du 7 mars 2018 a donné un avis défavorable au remboursement chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600 en 1^{ère} ligne de traitement.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats cliniques issus d'une étude de cohorte de phase II non comparative ouverte ayant montré un taux de réponse globale de 63 % chez des patients ayant un CBNPC porteur de la mutation BRAF V600E, en 2^{ème} ligne de traitement et plus chez des patients ayant reçu une chimiothérapie ;
- de l'absence de données chez les patients traités antérieurement par immunothérapie ;
- de l'absence de comparaison directe versus les traitements standards actuels (chimiothérapie et immunothérapie), notamment versus chimiothérapie alors que celle-ci était faisable ;

la Commission considère que l'association TAFINLAR / MEKINIST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients ayant un CBNPC porteur de la mutation BRAF V600E, en 2^{ème} ligne de traitement et plus, après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie.

09.3 Population cible

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

Les données d'incidence seront utilisées pour l'estimation de la population cible. Les données de survie globale des patients dont la tumeur a une mutation du gène BRAF V600E sont hétérogènes et rendent difficile une estimation de la prévalence. Selon les dernières projections, il est estimé que 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués en France pour l'année 2018.³² Le CBNPC représente 85 % de ces cas³³, soit 39 408 nouveaux patients par an.

Selon l'étude KBP-2010³⁴, 67,8 % des patients atteints d'un CBNPC étaient diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique (stade IIIb à IV), soit 26 718 patients. Par ailleurs, on estime que parmi les cancers diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé (stade I à IIIa), environ 40 % évolueront vers un stade avancé ou métastatique, soit 5 075 patients. Ainsi, le nombre de patients incidents atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique et potentiellement éligibles à une 1^{ère} ligne de traitement est estimé à 31 793 patients en France.

³² INCa. Les chiffres du cancer en France (mise à jour 2019). Disponible sur le site : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon> (consulté le 08/10/2019)

³³ HAS. INCa. Guide du parcours de soins. Cancers broncho-pulmonaires. Juillet 2013.

³⁴ Locher C, Debievre D, Coëtmeur D et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. Lung Cancer 2013; 81: 32-38.

Les mutations du gène BRAF sont retrouvées dans 2 % des CBNPC³⁵, soit environ 635 patients. BRAF V600E représente environ la moitié des mutations du gène BRAF⁶, soit environ 318 patients. A noter que la fréquence des mutations BRAF V600 autre que V600E n'est pas connue.

En considérant que :

- le réarrangement BRAF V600E est généralement retrouvé chez les patients ayant un CBNPC non épidermoïde, ce sous-type de CBNPC représente environ 75 % des cas, soit 238 patients,
- la moitié des patients est susceptible de recevoir un traitement de 2^{ème} ligne¹⁴, soit 119 patients, la population cible des patients ayant un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600E et éligible à un traitement de 2^{ème} ligne et plus, après échec des traitements antérieurs (chimiothérapie et/ou immunothérapie) est estimée à 120 patients.

Au vu de ces éléments, la population cible de l'association TAFINLAR / MEKINIST en 2^{ème} ligne de traitement et plus du CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600E est d'environ 120 patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demandes de données

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

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

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

³⁵ Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet 2016;387:1415–26.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 6 novembre 2019 Date d'adoption : 20 novembre 2019 Date d'audition du laboratoire : 11 décembre 2019 Date d'adoption de l'avis post-audition : 8 janvier 2020
Parties prenantes	Oui
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>TAFINLAR 50 mg, gélule</u> Boîte de 120 gélules (CIP : 34009 275 496 7 0) <u>TAFINLAR 75 mg, gélule</u> Boîte de 120 gélules (CIP : 34009 275 497 3 1) <u>MEKINIST 0,5 mg, comprimé pelliculé</u> Flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 279 443 5 2) <u>MEKINIST 2 mg, comprimé pelliculé</u> Flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 279 447 0 3)
Demandeur	Laboratoire NOVARTIS PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	TAFINLAR : 26 août 2013 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. 25 août 2015 : extension d'indication en association au tramétinib dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. 29 mars 2017 : extension d'indication en association au tramétinib dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une mutation BRAF V600 (indication faisant l'objet du présent avis). 27 août 2018 : extension d'indication en association au tramétinib en traitement adjuvant des patients adultes atteint de mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600 après résection complète. MEKINIST : 30 juin 2014 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. 25 août 2015 : extension d'indication en association au dabrafénib dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. 27 mars 2017 : extension d'indication en association au dabrafénib dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une mutation BRAF V600 (indication faisant l'objet du présent avis). 27 août 2018 : extension d'indication en association au dabrafénib en traitement adjuvant des patients adultes atteint de mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600 après résection complète.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament d'exception : ● Non ○ Oui
Classification ATC	2018 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de la protéine kinase L01XE23 Dabrafénib L01XE25 Tramétinib

011.1 Autres indications de l'AMM

TAFINLAR

« Mélanome

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

Traitement adjuvant du mélanome

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

MEKINIST

« Mélanome

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

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

Traitement adjuvant du mélanome

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