

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****7 mai 2014**

Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 22 janvier 2014
a fait l'objet d'une audition le 23 avril 2014 et a été adopté le 7 mai 2014

TAFINLAR 50 mg, gélule

Flacon (PEHD) de de 120 gélule (CIP : 34009275496 7 0)

TAFINLAR 75 mg, gélule

Flacon (PEHD) de de 120 gélule (CIP : 34009275497 3 1)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

| | |
|------------------------|--|
| DCI | dabrafenib (mésilate de) |
| Code ATC (2012) | L01XE (inhibiteurs de protéine kinases) |
| Motif de l'examen | Inscription |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indications concernées | « Le dabrafenib est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. » |

| | |
|--|--|
| SMR | Le Service Médical Rendu revendiqué pour TAFINLAR est important. |
| ASMR | TAFINLAR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge actuelle du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | Le dabrafenib (TAFINLAR) constitue un traitement de première intention du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM | Date initiale d'octroi : 26/08/2013 (européenne centralisée) ATU nominative préalable à l'AMM |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie médicale. |
| Classification ATC | 2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de la protéine kinase L01XE23 dabrafenib |

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités TAFINLAR (50 mg et 75 mg, en gélule), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le dabrafenib (TAFINLAR) est un inhibiteur des protéines kinases RAF. Les mutations oncogéniques de BRAF conduisent à une activation constitutive de la voie RAS/RAF/MEK/ERK. La fréquence des mutations BRAF est très élevée dans certains cancers, dont environ 50% dans les mélanomes. La mutation BRAF la plus couramment observée est la mutation V600E, qui représente près de 90% des mutations BRAF observées dans les mélanomes.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Le dabrafenib est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. »

04 POSOLOGIE

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

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

L'efficacité et la sécurité du dabrafenib n'ont pas été établies chez les patients atteints de mélanome non porteur d'une mutation BRAF, en conséquence, le dabrafenib ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de mélanome non porteur d'une mutation BRAF (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Posologie

La dose recommandée de dabrafenib est de 150 mg (soit deux gélules de 75 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg). Le dabrafenib doit être pris au moins 1 heure avant, ou au moins 2 heures après un repas, avec un intervalle d'environ 12 heures entre les doses. Le dabrafenib doit être pris tous les jours aux mêmes heures afin d'optimiser l'observance du patient.

Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable (voir Tableau 2 du RCP).

Omission d'une dose

La dose oubliée ne doit pas être prise s'il reste moins de 6 heures avant la prise suivante.

Adaptations posologiques

Deux dosages de 50 mg et 75 mg sont disponibles pour les gélules de dabrafenib, afin de pouvoir adapter les doses si nécessaire.

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de dose ou un arrêt du traitement (voir Tableaux 1 et 2 du RCP).

Il n'est pas recommandé d'effectuer des adaptations posologiques ou d'interrompre le traitement en cas de survenue d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC) ou d'un nouveau mélanome primitif (voir rubrique 4.4).

Le traitement doit être interrompu si la température corporelle du patient est $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ et les signes ou symptômes d'une infection devront être recherchés (voir rubrique 4.4 du RCP).

Les recommandations concernant les réductions de doses et les adaptations de posologie sont respectivement indiquées dans le Tableau 1 et dans le Tableau 2 du RCP. Les adaptations posologiques conduisant à une dose inférieure à 50 mg, deux fois par jour ne sont pas recommandées. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

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

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

La prise en charge actuelle est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas d'une mutation B-RAF (cette mutation est retrouvée dans 40 à 60% des cas) ; en cas de mutation, le choix du traitement s'oriente vers une thérapie ciblée représentée aujourd'hui par le vemurafenib (ZELBORAF) en monothérapie.

¹ Survie des patients atteints de cancer en France : état des lieux. <http://www.e-cancer.fr/les-soins/4211-survie-des-patients-atteints-de-cancers-en-france-linca-dresse-un-etat-des-lieux>

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600, ZELBORAF (vemurafenib) [AMM 17 février 2012] est le seul médicament disposant d'une indication dans ce contexte.

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | CPT* identique | Indication | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui/non |
|--|-------------------|---|----------------|-----------|---|----------------------------|
| ZELBORAF (vemurafenib) ROCHE | oui | en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 | 3/10/2012 | important | En prenant en compte à la fois : - une amélioration de la médiane de survie globale et de la survie sans progression, - un profil de tolérance faisant état notamment d'un sur-risque de seconds cancers primitifs cutanés, - le caractère ciblé de ce médicament, la Commission de la transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, ZELBORAF apporte une ASMR modérée (niveau III) dans la stratégie de traitement du mélanome non résecable ou métastatique et porteur d'une mutation BRAF V600. | oui |

*classe pharmaco-thérapeutique

Conclusion

ZELBORAF (vemurafenib) est le comparateur cliniquement pertinent de TAFINLAR dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

| Pays | Date de l'AMM | Statut | Indications |
|------------|---------------|---|---|
| Allemagne | 26 août 2013 | Date de début de la prise en charge : 1er octobre 2013 | Indication de l'AMM |
| Etats Unis | 29 mai 2013 | Commercialisé | Indication superposable à celle en Europe |

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte 2 études non comparatives (étude BREAK 2 et étude BREAK-MB) et une étude comparative (étude pivot BREAK 3).

Une proposition de comparaison indirecte versus vemurafenib commentée dans la rubrique « autres données ».

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude BREAK-2 (BRF113710)

Etude de phase II non comparative ayant évalué l'efficacité de dabrafenib à la posologie de 150 mg deux fois par jour par voie orale chez des patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation de BRAF V600E ou V600K en 1^{ère} et 2^{ème} ligne de traitement au stade métastatique.

Les patients prétraités pouvaient avoir reçu un traitement pour leur maladie métastatique (incluant une chimiothérapie, une immunothérapie, une thérapie ciblée, etc.)

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le pourcentage de réponse globale chez les patients porteurs de la mutation de BRAF V600E.

Les critères secondaires incluaient :

- le pourcentage de réponse globale chez les patients porteurs de la mutation V600K,
- la survie sans progression,
- et la survie globale.

Les réponses tumorales étaient évaluées par un comité indépendant.

Résultats :

Parmi les 92 patients inclus dans l'étude,

- 15 (16%) étaient naïfs de traitement pour leur maladie métastatique et 77 (84%) avaient reçu préalablement un traitement pour leur maladie métastatique (hors BRAF ou MEK inhibiteurs),
- 76 présentaient la mutation V600E de BRAF (population de l'analyse principale) et 16, la mutation V600K. La majorité des patients (58/92 patients soit 63%) présentaient un mélanome au stade M1c,
- 31 (34%) avaient un pourcentage de LDH supérieur aux valeurs normales.

Dans l'évaluation faite par le comité de revue indépendant, le pourcentage de réponse globale a été de 41% chez les patients porteurs de la mutation V600E et de 25% en cas de mutation V600K. La médiane de survie sans progression a été de 6,3 mois chez les patients recevant dabrafenib 150 mg deux fois par jour chez les patients porteurs de la mutation V600E. Les principales données d'efficacité sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Principales données d'efficacité de l'étude BREAK-2

| Critère d'évaluation | BRAF V600E N=76 | BRAF V600K N=16 |
|--|--------------------|--------------------|
| Pourcentage de réponse globale (%) (critère principal V600 E) | | |
| Evaluation / INV ^a (IC 95%) | 59 (48,2 - 70,3) | 13 (0 - 28,7) |
| Evaluation / CRI ^a (IC 95%) | 41 (29,7 - 51,8) | 25 (3,8 - 46,2) |
| Survie sans progression médiane (mois) | | |
| Evaluation / INV (IC 95%) | 6,3 (4,6 - 7,7) | 4,5 (2,6 - 6,2) |
| Evaluation / CRI (IC 95%) | 6,1 (4,6 - NA) | 4,5 (2,6 - 6,2) |
| Survie globale médiane (mois) | | |
| 12 mois de suivi^b (IC 95%) | 13,1 (10,4 - NA) | 12,9 (6,9 - 17,1) |

Données issues du Clinical Overview Tafinlar®.

Abréviations : IC: intervalle de confiance ; HR: hazard ratio; INV: évaluation par l'investigateur

CRI : Comité de Revue Indépendant; NA: Non Atteint

a. Réponses confirmées

b. Analyse mise à jour au 30 avril 2012

8.1.2 BREAK-MB (BRF113929)

Etude de phase II non comparative ayant évalué dabrafenib en ouvert à 150 mg deux fois par jour dans 2 cohortes de patients atteints d'un mélanome avec métastases cérébrales et porteurs de la mutation de BRAF V600E ou V600K.

- Cohorte A : patients n'ayant pas reçu de traitement pour les métastases cérébrales.
- Cohorte B : patients ayant reçu antérieurement un traitement local (chirurgie, chirurgie stéréotaxique, radiothérapie) au niveau cérébral.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le taux de réponse globale intracrânienne (OIRR : Overall Intracranial Response Rate), par les investigateurs chez les patients porteurs de la mutation BRAF V600E.

- L'OIRR était défini comme le pourcentage de patients présentant une réponse intracrânienne complète ou partielle comme meilleure réponse.
- Les patients sans évaluation possible ou avec des données manquantes sur les réponses ont été considérés comme non répondeurs.
- L'OIRR a été décrit pour chaque cohorte pour la population V600E, avec établissement de l'intervalle de confiance à 95%.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les critères suivants :

- les taux de réponse globale (ORR) chez les patients V600E et V600K : l'ORR était défini comme le pourcentage de patients ayant une réponse selon les critères RECIST (réponse complète ou partielle). L'ORR était calculé par les investigateurs et par un comité de revue indépendant en se fondant sur les réponses confirmées. Pour déterminer le taux global de réponse, les réponses hors système nerveux central ont été ajoutées aux réponses cérébrales. Les patients avec une réponse globale non évaluable ou avec des données de réponses manquantes ont été considérés comme non répondeurs ;
- la durée des réponses chez les patients V600E et V600K ;
- le taux de réponse globale intracrânienne (OIRR) chez les patients V600K ;
- la survie sans progression et la survie globale chez les patients V600E et V600K

Résultats :

Parmi les 172 patients inclus, 139 présentaient la mutation de BRAF V600E, dont 74 dans la cohorte A (sans traitement local antérieur) et 65 dans la cohorte B (traitement local préalable). Les 33 autres patients étaient porteurs de la mutation V600K, et se répartissaient en 15 patients dans la cohorte A et 18 dans la cohorte B.

Les patients inclus dans cette étude étaient tous au stade M1c (métastatique et comptant au moins une métastase cérébrale) conformément aux critères d'inclusion de l'étude.

Les principaux résultats sont résumés dans le tableau ci-après :

Tableau 2 : Principales données d'efficacité de l'étude BREAK-MB

| Critère d'évaluation | BRAF V600E | | BRAF V600K | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | Cohorte A N=74 | Cohorte B N=65 | Cohorte A N=15 | Cohorte B N=18 |
| Taux de réponse globale intracrânienne (OIRR) % (IC 95%) | | | | |
| Evaluation / INV ^a (Critère principal V600E), | 39 (28 – 51,2) | 31 (19,9 – 43,4) | 7 (0,2 – 31,9) | 22 (6,4–47,6) |
| Durée médiane de réponse globale intracrânienne, semaines (IC 95%) | | | | |
| Evaluation / INV | N=29 20,1 (12,0 - NA) | N=20 28,1 (20,1 – 28,1) | N=1 12,4 (NA - NA) ^b | N=4 16,6 (NA - NA) ^b |
| Taux de réponse globale (ORR) % (IC 95%) | | | | |
| Evaluation / INV ^a | N= 74 37,8 (26,8 – 49,9) | N= 65 30,8 (19,9 – 43,4) | N=15 0 (0 - 21,8) | N=18 27,8 (9,7 – 53,5) |
| Durée médiane de réponse globale semaines (IC 95%) | | | | |
| Evaluation / INV | N=28 22,1 (16,1- NA) | N=20 20,1 (20,0 – 28,1) | N=0 Non applicable | N=5 3,1 mois ^c |
| Survie médiane sans Progression semaines (IC 95%) | | | | |
| Evaluation / INV | N= 74 16,1 (15,7 – 21,9) | N= 65 16,6 (15,9 – 23,7) | N=15 8,1 (3,1 -16,1) | N=18 15,9 (7,9 – 22,4) |
| Survie médiane globale semaines (IC 95%) | | | | |
| | N= 74 33,1 (25,6 - NA) | N= 65 31,4 (25,7- NA) | N=15 16,3 (6,9 – 22,4) | N=18 21,9 (15,3- NA) |

Données issues de CSR sauf pour ^b et ^c : ^b : publication Long GV, 2012 ; ^c : clinical overview

IC: intervalle de confiance ; HR: hazard ratio; INV: évaluation par l'investigateur ;

NA : Non Atteint

a. Réponses confirmées

8.1.3 Étude BREAK 3²

Etude de phase III, randomisée (3:1) ayant comparé le dabrafenib à la dacarbazine chez des patients atteints d'un mélanome avancé (stade III non résecable ou métastatique [stade IV]) non préalablement traités pour ces stades, et porteurs de la mutation BRAF V600E.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée par les investigateurs, définie comme le temps entre la randomisation et la première date d'objectivation de progression de la maladie, ou de décès, quelle qu'en soit la cause.

² Hauschild A et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012 ;380:358-65

Parmi les critères de jugement secondaires :

- la survie sans progression évaluée par un comité d'expert indépendant
- la survie globale
- le pourcentage de réponse globale (ORR),
- la durée de la réponse,
- la qualité de vie (EORTC-QLQ-C30 et EQ-5D)
- la tolérance

Parmi les critères d'inclusion :

- patients atteints d'un mélanome avancé non résecable ou métastatique, porteur de la mutation V600E
- patients non pré-traités pour le mélanome avancé non résecable ou métastatique (un traitement antérieur par Interleukine 2, chirurgie ou radiothérapie était autorisé).
- patients avec un indice de performance entre 0-1 et des fonctions hématologique, rénale, hépatique et cardiaque normales.

Parmi les critères de non inclusion :

- traitement antérieur par un inhibiteur BRAF ou un inhibiteur MEK
- traitement anticancéreux antérieur pour la maladie avancée
- mélanome muqueux ou oculaire
- métastases cérébrales actives
- antécédents cardiaques (intervalle QTc augmenté, insuffisance cardiaque, syndrome coronaire, angioplastie ou pose d'un stent, arythmie de moins de 6 mois, anomalie de la morphologie des valves cardiaques,...)

Groupes de traitement :

- Dabrafenib monothérapie 150 mg deux fois par jour par voie orale
- Dacarbazine : 1000 mg/m² toutes les 3 semaines par voie IV.

Les patients sont traités jusqu'à progression, décès, toxicité inacceptable ou retrait du consentement du patient.

Analyse statistique :

Objectif principal : comparaison de la survie sans progression des groupes de patients recevant dabrafenib et dacarbazine respectivement sur la base d'une réduction de 67% du risque de progression ou de décès (HR=0,33 ; IC 95%) pour les patients recevant dabrafenib (PFS médiane de 6 mois) par rapport aux patients traités par dacarbazine (PFS médiane de 2 mois) avec :

- une puissance de 99,7% pour 102 événements observés ;
- un risque d'erreur de type I global de 2% ;
- une randomisation 3 :1 avec recrutement de 30 patients par mois à partir du 4ème mois ;
- un taux de perdus de vue de 2% dans le bras dabrafenib et de 10% dans le bras dacarbazine

Au total, 200 patients devaient être inclus pour observer les 102 événements pendant les 12 mois (HR statistiquement significatif attendu jusqu'à 0,6251). Randomisation stratifiée sur les stades : III+IVM1a+IVM1b vs IVM1c.

Résultats

Un total de 250 patients a été inclus dont les caractéristiques démographiques sont décrits dans le tableau ci-après.

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques des patients en ITT à l'inclusion

| | Dabrafenib (n=187) | Dacarbazine (n=63) |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Age, médiane (intervalle Min-Max) | 53,0 (22–93) | 50,0 (21–82) |
| Sexe Masculin | 112 (60%) | 37 (59%) |
| Origine ethnique caucasienne (%) | 187 (100%) | 63 (100%) |
| Statut de performance ECOG à l'inclusion | | |
| 0 | 124 (66%) | 44 (70%) |
| ≥1 | 62 (33%) | 16 (25%) |
| Inconnu | 1 (<1%) | 3 (5%) |
| Statut M à la sélection | | |
| M0 (stade IIIC inopérable) | 6 (3%) | 1 (2%) |
| M1a | 23 (12%) | 10 (16%) |
| M1b | 34 (18%) | 12 (19%) |
| M1c | 124 (66%) | 40 (63%) |
| Taux de LDH (Lactate Déshydrogénase sérique) à l'inclusion : | | |
| Elevé (> à la limite supérieure des valeurs normales) | 67 (36%) | 19 (30%) |
| Normal (≤à la limite supérieure des valeurs normales) | 119 (64%) | 43 (68%) |
| Inconnu | 1 (<1%) | 1 (2%) |
| Traitement antérieur | | |
| Absence de traitement antérieur | 6 (3%) | 1 (2%) |
| Traitement antérieur : | 181 (97%) | 62 (98%) |
| Immunothérapie | 52 (28%) | 15 (24%) |
| Radiothérapie adjuvante, | 37 (20%) | 10 (16%) |
| Traitement biologique (anticorps monoclonal, vaccins) | 3 (2%) | 3 (5%) |
| Chimiothérapie adjuvante | 1 (<1%) | 4 (6%) |

Résultats sur le critère de jugement principal :

A la date d'analyse principale, la survie sans progression médiane analysée par les investigateurs dans le groupe dabrafenib a été de 5,1 mois vs 2,7 mois dans le groupe dacarbazine, soit un gain absolu de 2,4 mois (HR = 0,30 (IC95% : [0,18 – 0,51] ; p<0,0001). A cette date, le suivi médian était de 5,1 mois dans le groupe dabrafenib et de 4,8 mois dans le groupe dacarbazine.

Des données similaires ont été observées sur le critère principal dans l'analyse en sous-groupes. Une analyse post-hoc réalisée un an après l'analyse principale a suggéré une médiane de survie sans progression de 6,9 mois dans le groupe dabrafenib versus 2,7 mois dans le groupe comparateur.

Résultats sur les critères secondaires :

- Survie globale

A la date d'analyse principale, la survie globale n'a pas différé entre les deux groupes : survie globale à 6 mois de 87% dans le groupe dabrafenib versus 79% dans le groupe dacarbazine, HR= 0,61, (IC à 95%: [0,25 – 1,48]).

Lors d'une analyse post-hoc réalisée un an après l'analyse principale (point d'analyse au 18 décembre 2012), un nombre comparable de décès a été recensé dans chacun des deux groupes : 42% dans le groupe dabrafenib et 44% dans le groupe dacarbazine. A cette date, 57% (n=36) des

patients du groupe dacarbazine avaient reçu le dabrafenib (HR pour l'estimation de la médiane de survie globale = 0,76 ; IC95% : 0,48 – 1,21).

- Pourcentage de réponse globale

Le pourcentage de réponse globale évalué par les investigateurs a été de 53% (IC95% : 45,5% - 60,3%) dans le groupe dabrafenib et de 19% (IC95% : 10,2% - 30,9%) dans le groupe dacarbazine. Une stabilisation (lésions stables pendant au moins 12 semaines) a été rapportée chez 40% des patients sous dabrafenib et 30% des patients sous dacarbazine.

Une analyse post-hoc réalisée un an après l'analyse principale a suggéré un pourcentage de réponse de 59% dans le groupe dabrafenib versus 24% dans le groupe comparateur.

- Qualité de vie

La qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30 et EuroQoL EQ-5D n'a pas montré de différence entre les deux groupes de traitement.

8.1.4 Autres données

Il s'agit d'une comparaison indirecte TAFINLAR (dabrafenib) versus ZELBORAF (vemurafenib) effectuée selon la méthode de Bucher à partir d'un réseau incluant seulement deux essais (Brim 3 pour ZELBORAF et BREAK 3 pour TAFINLAR), le comparateur commun étant le DTIC (dacarbazine).

L'interprétation des résultats de cette comparaison indirecte doit concerner les résultats « significatifs » et les résultats « non significatifs ».

Les résultats significatifs concernent la survie globale (supériorité potentielle de ZELBORAF versus TAFINLAR) retrouvée sur un seul des jeux de données analysés (selon la date de cut-off et en censurant les patients au moment de leur cross-over), et dans une certaine mesure une meilleure tolérance du TAFINLAR par rapport au ZELBORAF.

Ces résultats ne doivent être considérés qu'à titre exploratoire, étant donné le risque d'existence d'éventuels facteurs d'interaction potentiels (i.e. homogénéité des populations des essais Break 3 et Brim 3 vis à vis d'éventuelles variables d'interaction). Ainsi, la durée de suivi est différente entre les deux études Brim 3 et Break 3, le test compagnon différait entre les deux essais. De plus, la qualité méthodologique de l'essai Brim 3 semble être inférieure, en termes de suivi (en ouvert) et de déclarations d'événements (moins nombreuses qu'attendues).

Enfin, étant donné le nombre de comparaisons testées (et non spécifiées dans un protocole a priori), la consommation du risque alpha n'est pas contrôlée.

Quant aux événements indésirables, ils devront être mis en perspective avec ce qui est déjà connu pour chacune de ces deux molécules (TAFINLAR et ZELBORAF) avec les essais et études déjà réalisés dans d'autres indications.

Pour les résultats non significatifs, c'est l'interprétation de cette absence de différence qui doit être discutée ici. De tels résultats « inconclusifs » sont fréquents en matière de comparaison indirecte, car cette approche (de type méta-analytique) est entièrement de nature rétrospective et il est donc impossible de garantir dans ce contexte que la puissance de ces comparaisons indirectes soit suffisante.

Cette limitation s'applique à la fois à l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance relative. Pour cette dernière évaluation, cette limite devient encore plus problématique, les essais initiaux n'ayant pas été construits avec une puissance suffisante pour l'évaluation des critères de tolérance (sauf cas exceptionnel d'essais dont l'objectif était spécifiquement l'évaluation de la tolérance).

Au total, et compte tenu des éléments discutés ci-dessus, on ne saurait conclure d'après cette seule comparaison indirecte issue de deux essais à une balance bénéfice-risque différente entre le TAFINLAR et le ZELBORAF, et ce, ni en termes de bénéfices, ni en termes de risques. Cependant, ceci ne saurait signifier que les deux traitements sont équivalents.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été similaires dans les deux groupes (3%).

Les événements indésirables les plus fréquemment (>10% des patients) rapportés chez les patients ayant reçu dabrafenib ont été des hyperkératoses chez 37% d'entre eux (69 patients), des céphalées chez 32% (59 patients), une hyperthermie chez 28% (52 patients), des arthralgies chez 27% (51 patients), des papillomes cutanés chez 24% (45 patients), un syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire chez 20% (37 patients), une fatigue chez 19% (36 patients) et des nausées chez 19% (36 patients). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu dacarbazine ont été ceux liés à une toxicité digestive et hématologique : nausées (51%), vomissements (25%), anémie (12%), douleurs abdominales (14%) et neutropénie (17%).

L'incidence des événements indésirables graves (d'évolution fatale ou non) a été de 26% (150 patients) chez les patients traités par dabrafenib dans l'analyse groupée portant sur 578 patients et de 22% (13 patients) chez les patients traités par dacarbazine dans l'étude pivot.

Des événements indésirables graves liés ont été rapportés chez 17% des patients (n=96) traités par dabrafenib et 3% (n=2) des patients traités par dacarbazine.

Les événements graves liés le plus fréquemment rapportés avec dabrafenib ont été des carcinomes épidermoïdes cutanés : 4% (6% dans l'analyse groupée), une pyrexie : 4% (22 patients) et des frissons : 1% (6 patients). Les événements graves liés les plus fréquemment rapportés avec dacarbazine ont été des nausées : 2% (1 patient), des vomissements : 2% (1 patient) et une neutropénie : 2% (1 patient).

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'apport thérapeutique de TAFINLAR (dabrafenib) en première ligne de traitement du mélanome est issue d'une étude ouverte randomisée ayant comparé dabrafenib (monothérapie 150 mg deux fois par jour par voie orale) à la dacarbazine (1000 mg/m² toutes les 3 semaines par voie IV) chez 250 patients atteints d'un mélanome de stade IIIc non résecable ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600, non prétraités.

La survie sans progression a été le critère de jugement principal de l'étude.

A la date de l'analyse principale, la survie sans progression médiane analysée par les investigateurs dans le groupe dabrafenib a été de 5,1 mois versus 2,7 mois dans le groupe dacarbazine, soit un gain absolu de 2,4 mois (HR = 0,30 (IC95% : [0,18 – 0,51] ; p<0,0001). A cette date, le suivi médian était de 5,1 mois dans le groupe dabrafenib et de 4,8 mois dans le groupe dacarbazine

A cette date, la survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes : survie globale à 6 mois de 87% dans le groupe dabrafenib versus 79% dans le groupe dacarbazine, HR= 0,61, (IC à 95%: [0,25 – 1,48]).

Lors d'une analyse post-hoc réalisée un an après l'analyse principale (point d'analyse au 18 décembre 2012), un nombre comparable de décès a été recensé dans chacun des deux groupes : 42% dans le groupe dabrafenib et 44% dans le groupe dacarbazine. A cette date, 57% (n=36) des patients du groupe dacarbazine avaient reçu le dabrafenib (HR pour l'estimation de la médiane de survie globale = 0,76 ; IC95% : [0,48 – 1,21]).

Le pourcentage de réponse globale évalué par les investigateurs a été de 53% (IC95% : [45,5% - 60,3%]) dans le groupe dabrafenib et de 19% (IC95% : [10,2% - 30,9%]) dans le groupe dacarbazine. Une stabilisation (lésions stables pendant au moins 12 semaines) a été rapportée chez 40% des patients sous dabrafenib et 30% des patients sous dacarbazine.

La qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30 et EuroQoL EQ-5D n'a pas montré de différence entre les deux groupes de traitement.

Les données de tolérance sont limitées du fait d'un suivi court (5 mois environ pour l'étude pivot). Les événements indésirables les plus fréquemment (>10% des patients) rapportés chez les patients ayant reçu dabrafenib ont été des hyperkératoses, des céphalées, une hyperthermie, des arthralgies, des papillomes cutanés, un syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire. Les carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés chez 7 patients (4%) dans le groupe dabrafenib contre aucun cas dans le groupe dacarbazine.

Les événements indésirables les plus fréquemment (> 10% des patients) rapportés chez les patients ayant reçu dacarbazine ont été digestifs (nausées 51%, vomissements 25%, douleurs abdominales 14%) et hématologique (anémie 12%, neutropénie 17%).

Une comparaison indirecte fondée uniquement sur deux essais a été proposée dans le dossier. Elle présente des limites méthodologiques (cf. chapitre autres données) qui ne permettent de conclure sur une balance bénéfice-risque différente entre le TAFINLAR et le ZELBORAF, et ce, ni en termes de bénéfices, ni en termes de risques. Cependant, ceci ne saurait signifier que les deux traitements sont équivalents.

08.4 Programme d'études

8.4.1 Plan de gestion des risques (PGR)

Le plan de gestion des risques prévoit de continuer le suivi et l'évaluation de tous les risques identifiés et potentiels, à travers :

- un plan de pharmacovigilance : revue systématique des données de sécurité des études en cours et planifiées pour les événements d'intérêt spécifique.

- les études et analyses suivantes :

- 1/ l'étude BRF113773 évaluant l'effet de dabrafenib sur les paramètres de l'ECG dont l'allongement de l'espace QT.

- 2/ l'étude BRF116056 évaluant la sécurité d'emploi et la tolérance de dabrafenib chez les patients japonais porteurs de la mutation BRAF et d'une tumeur solide.

- 3/ l'étude BRF115947 de phase 1 de pharmacocinétique dans l'insuffisance rénale et hépatique (National Cancer Institute).

- 4/ l'étude BRF116313 de phase I/II dans la population pédiatrique.

- 5/ l'étude BRF116535 de phase I de bio-comparaison évaluant la biodisponibilité du dabrafenib en comprimé et en solution orale pédiatrique suivant l'administration d'une dose unique chez le sujet adulte présentant un cancer solide.

- 6/ étude préclinique de 26 semaines chez la souris.

- Les activités de minimisation des risques (information spécifique dans le RCP et la notice patient)

L'annexe 1 synthétise, pour chaque risque, les différentes actions mises en place dans le cadre du PGR européen.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE³

La prise en charge actuelle du mélanome est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas d'une mutation B-RAF (cette mutation est retrouvée dans 40 à 60% des cas) ; en cas de mutation, le choix du traitement passe par une thérapie ciblée représentée aujourd'hui par le vemurafenib (ZELBORAF) en monothérapie.

Dans ce contexte le dabrafenib (TAFINLAR) constitue un traitement de première intention.

³<http://www.e-cancer.fr/publications/55-recommandations-de-pratique-clinique/730-rapport-integral-melanome-cutane-metastatique>

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, qui peut, lorsqu'il est avancé, se compliquer de métastases et engager le pronostic vital à court ou moyen terme.
- ▀ Il s'agit d'un traitement spécifique du mélanome à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe une alternative thérapeutique médicamenteuse représentée par le vemurafenib (ZELBORAF).
- ▀ Il s'agit d'un traitement de première intention.

▀ Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau représenté par les mélanomes cutanés et autres cancers de la peau est modéré (environ 160 000 DALYs). Le fardeau représenté par les mélanomes avancés (non résecables ou métastatiques) peut être considéré comme faible. L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer cutané constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan Cancer 2009-2013).

Au vu des données disponibles (notamment un essai clinique versus dacarbazine montrant un gain en survie sans progression sans gain démontré sur la survie globale, l'impact de TAFINLAR sur la morbi-mortalité est considéré comme faible. Un impact négatif sur la qualité de vie ne peut être écarté du fait notamment des problèmes de tolérance rencontrés. Aussi, la spécialité TAFINLAR ne sera en mesure d'apporter qu'une réponse très partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité TAFINLAR dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TAFINLAR est important dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

TAFINLAR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge actuelle du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

010.3 Population cible

La population cible de TAFINLAR (dabrafenib) en monothérapie correspond aux patients adultes atteints de mélanome non résecable (IIIc) ou métastatique à distance (IV) porteur d'une mutation BRAF V600. Elle correspond donc aux patients traités dès la première ligne du stade métastatique.

La population des patients relevant d'un traitement de première ligne métastatique est constituée des patients diagnostiqués d'emblée à un stade IIIc non résecable ou métastatique à distance (IV) et des patients diagnostiqués à un stade localisé (I, II, IIIa – IIIb) qui évolueront vers un stade non résecable IIIc – IV. D'après les projections de l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS), le nombre de nouveaux cas de mélanome était estimé à 9 780 patients en France en 2011 (Francim, 2011)

En France, la distribution des cas de mélanome par stade TNM est mal connue. Les données issues de huit registres français (Binder-Foucard F, 2009) montrent que 1,5% des patients atteints de mélanome sont diagnostiqués d'emblée au stade métastatique (IV) ce qui porterait la population des stades métastatiques à 147 patients ($9\,780 \times 1,5\%$). A cette population, il faut ajouter les cas de patients diagnostiqués à un stade localisé qui évolueront vers un stade métastatique (IV) et qui représenteraient 20% des cas (Avis CT ZELBORAF, 2012) soit 1 927 patients ($9\,780 \times 20\%$). Au total, le nombre de patients atteints d'un mélanome métastatique peut être estimé à 2 074.

Le ratio entre le stade non résecable IIIc et le stade IV n'est pas connu. Il peut cependant être estimé à 11,9% à partir de l'avis CT de ZELBORAF de 2012, soit 246 patients ($2\,074 \times 11,9\%$). Cela porterait donc la population des mélanomes de stade non résecable (IIIc) ou métastatique (IV) à un maximum de 2 320 patients ($2\,074 + 246$).

La fréquence de la mutation BRAF varie dans la littérature entre 37% pour les données les plus récentes (INCa, 2012) et 60% (Menziés et al, 2012a, 2012b) soit un taux médian de 49% ce qui est cohérent avec le taux de mutation BRAF retrouvé chez les patients testés dans la cohorte nationale du mélanome CeNGEPS-GMFMel (52% parmi les stades III non résecable – IV ayant été testés).

La population cible de TAFINLAR dans le traitement de première ligne du mélanome non résecable (IIIc) ou métastatique (IV) porteur d'une mutation BRAF V600 est estimée à environ 1150 patients par an ($2\,320 \times 49\%$).

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TAFINLAR (50 mg, 75 mg) gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Taux de remboursement proposé : 100%

Annexe 1 : , les différentes actions mises en place dans le cadre du PGR européen.

| Risques | | Actions mises en place |
|---|--|---|
| Risques identifiés importants | Cancers cutanés épidermoïdes* | RCP 4.2, 4.4, 4.8 et notice/ PGR PPV : Revue systématique des données de sécurité des études en cours et des études planifiées. |
| | Nouveau mélanome primitif* | RCP 4.2, 4.4, 4.8 et notice/PGR PPV : Questionnaire de suivi ciblé pour le recueil des nouveaux mélanomes Revue systématique des données de sécurité des études en cours et des études planifiées. |
| | Cancers épidermoïdes non cutanés/cancers récurrents* | RCP 4.4, 4.8 et notice/ PGR PPV : Questionnaire de suivi ciblé pour le recueil des nouveaux mélanomes Revue systématique des données de sécurité des études en cours et des études planifiées. |
| | Pyrexie* | RCP 4.4, 4.8 et notice/ PGR PPV : Questionnaire de suivi ciblé pour le recueil des nouveaux mélanomes Revue systématique des données de sécurité des études en cours et des études planifiées. |
| | Insuffisance rénale* | |
| | Hypersensibilité | RCP 4.3, 4.8 et notice/ PGR PPV : Revue systématique des données de sécurité des études en cours et des études planifiées. |
| | Pancréatite* | RCP 4.4, 4.8 et notice/ PGR PPV : Questionnaire de suivi ciblé pour le recueil des nouveaux mélanomes Revue systématique des données de sécurité des études en cours et des études planifiées. |
| | Uveïte* | RCP 4.4, 4.8 et notice/ PGR PPV : Revue systématique des données de sécurité des études en cours et des études planifiées. |
| Risques potentiels importants | Erythrodysesthésie palmo-plantaire* | RCP 4.8 et notice/ PGR PPV : Revue systématique des données de sécurité des études en cours et des études planifiées. |
| | Toxicité testiculaire | RCP 4.6 et notice/ PGR PPV : Revue systématique des données de sécurité des études en cours et des études planifiées. |
| | Augmentation du risque pour les effets indésirables de grade 3 et 4, pour les effets indésirables graves et ajustement de dose chez les personnes âgées (≥ 65 ans) | RCP 4.2, 4.8 et notice ?/ PGR PPV : Revue systématique des données de sécurité des études en cours et des études planifiées |
| | Utilisation hors AMM | RCP 4.2, 4.8 et notice |
| | Population pédiatrique | RCP 4.1, 4.2, 5.3 et notice/PGR PV : Plan d'investigation pédiatrique approuvé par l'EMA (dabrafenib PIP :EMA-001147-PIP01-11). |
| Informations manquantes importantes | Interactions médicamenteuses | RCP 4.4, 4.5 et notice/ PGR PPV : Revue systématique des données de sécurité des études en cours et des études planifiées. |
| | Utilisation chez les patients avec une insuffisance cardiaque de stade II, III ou IV de la NHYA | NS |
| | Sécurité d'emploi chez les patients avec insuffisance rénale sévère | RCP 4.2, 5.2 et notice/ PGR PPV : Revue des données de sécurité de l'étude planifiée : BRA115947 |
| | Sécurité d'emploi chez les patients avec insuffisance hépatique modérée à sévère | |
| | Population non blanche | Revue des données de sécurité de l'étude en cours BRA116056 |
| | Grossesse et allaitement | RCP 4.6 et notice |
| | Utilisation chez les patients avec fonction cardiaque diminuée | Pharmacovigilance de routine |
| | Prolongation de l'espace QT | Revue des données de sécurité de l'étude en cours BRA113773 |
| | Risques chez les patients avec un stade ECOG de 2 à 4 | Pharmacovigilance de routine |
| Détection des effets indésirables rares | Revue systématique des données de sécurité des études en cours et des études planifiées. | |

Evénements indésirables identifiés dans les études cliniques évaluant le Dabrafenib chez les patients atteints de mélanome métastatique. PPV : Plan de Pharmacovigilance

Sections du RCP : 4.1 : Indications ; 4.2 : Posologie et mode d'administration ; 4.3 : Contre-indications ; 4.4 : Mises en garde et précautions d'emploi ; 4.5 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ; 4.8 : Effets indésirables ; 5.2 Propriétés pharmacocinétiques ; 5.3 Données de sécurité préclinique