

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**DETICENE, DACARBAZINE LIPOMED, DACARBAZINE MEDAC (dacarbazine), agent alkylant**

Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement de recours du mélanome au stade avancé, après échappement des immunothérapies et/ou thérapies ciblées sur les mutations de B-RAF

Intérêt clinique insuffisant dans les autres situations, notamment en 1^e ligne, en raison de la place de l'immunothérapie et des thérapies ciblant les mutations de B-RAF

L'essentiel

- ▶ Avant la mise à disposition de l'immunothérapie et des thérapies dites ciblées en 2012, la dacarbazine était couramment utilisée dans les premières lignes de traitement du mélanome avancé, malgré l'absence d'effet démontré sur la survie.
- ▶ L'immunothérapie et les anti-B-RAF seuls ou associés aux anti-MEK ont supplanté la dacarbazine du fait de la démonstration d'une efficacité supérieure en termes de survie sans progression et/ou de survie globale.
- ▶ Les agents cytotoxiques, dont la dacarbazine, sont désormais en dernière ligne de traitement.

Indications préexistantes*

Les spécialités à base de dacarbazine sont également indiquées dans le traitement du lymphome de Hodgkin et des sarcomes des tissus mous de l'adulte.

Stratégie thérapeutique

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

- en l'absence de mutation B-RAF, les immunothérapies telles, le nivolumab (OPDIVO) ou le pembrolizumab (KEYTRUDA) sont recommandés en 1^{ère} ligne de traitement. L'association de l'ipilimumab au nivolumab est une option uniquement pour les patients ayant un ECOG 0 ou 1 et pas de métastase cérébrale active. En 2^{ème} ligne de traitement, l'ipilimumab (anti-CTL4, YERVOY) représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur son efficacité après progression sous anti-PD1. En cas d'échappement, la chimiothérapie dont la dacarbazine se discute en troisième ligne. Selon les caractéristiques du patient et les toxicités apparues sous immunothérapie, l'utilisation de la dacarbazine peut également se discuter dès la seconde ligne en alternative à l'ipilimumab.
- en cas de mutation B-RAF, le traitement de 1^{ère} ligne repose sur une bithérapie ciblant cette mutation (association d'un inhibiteur de B-RAF à un anti-MEK) : dabrafenib (TAFINLAR) associé au trametinib (MEKINIST) ou vemurafenib (ZELBORAF) associé au cobimetinib (COTELLIC). Dans certains cas, l'utilisation d'une immunothérapie par anti PD-1 peut être proposée. En 2^{ème} ligne de traitement, après échec de la bithérapie ciblée, le nivolumab (OPDIVO) ou le pembrolizumab (KEYTRUDA) sont recommandés. En 3^{ème} ligne, l'ipilimumab (YERVOY) peut être proposé. Une chimiothérapie, dont la dacarbazine, se discute en 4^{ème} ligne de traitement. Selon les caractéristiques du patient et les toxicités apparues sous immunothérapie, l'utilisation de la dacarbazine peut également se discuter en 3^{ème} ligne en alternative à l'ipilimumab.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Depuis l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies dites ciblées, la chimiothérapie, dont la dacarbazine, n'a plus de place dans le traitement de première ligne du mélanome au stade avancé.

Selon l'état général du patient, la dacarbazine garde une place limitée au traitement de recours du mélanome avancé en :

- 2^e ou 3^e ligne après échappement de l'immunothérapie, en l'absence de mutation B-RAF ;
- 3^e ou 4^e ligne après échappement de la bithérapie par anti-B-RAF et anti-MEK puis de l'immunothérapie, en cas de mutation B-RAF.

En fonction du profil du patient, notamment ceux en mauvais état général et ayant des comorbidités et/ou avec LDH élevées, le recours aux seuls soins de support doit être discuté à ce stade de la prise en charge.

Données cliniques

- Les données cliniques disponibles ne reflétant plus la pratique actuelle, elles ne permettent pas d'évaluer l'intérêt et/ou l'apport thérapeutique de la dacarbazine après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées.
- Comme avec les autres alkylants, la toxicité de la dacarbazine est principalement d'ordre hématologique (myélosuppression) et digestives (nausées et vomissements). Des troubles hépato-biliaires ont été également rapportés. Plus rarement, une toxicité rénale peut survenir plus tardivement que pour les autres alkylants (environ 21 jours) et une toxicité sur le système nerveux central avec crises comitiales et démence a été rapportée avec des doses élevées de dacarbazine.

Conditions particulières de prescription

- Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes et services en cancérologie, en hématologie et en oncologie médicale
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par la dacarbazine dans la prise en charge du mélanome au stade avancé est :
 - modéré en traitement de recours après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF,
 - insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations, notamment en première ligne de traitement.
- La dacarbazine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge du mélanome au stade avancé au regard de l'évolution de la stratégie thérapeutique et en l'absence de donnée clinique en cas d'échappement des immunothérapies et/ou des thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF.
- Avis favorable au maintien de la prise en charge à l'hôpital dans le traitement de recours du mélanome au stade avancé et avis défavorable au maintien de la prise en charge à l'hôpital dans les autres situations, notamment en première ligne de traitement.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 3 mai 2017 (CT-14390_14815_14256) disponible sur www.has-sante.fr

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

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