

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

encorafenib - binimetinib

BRAFTOVI 75 mg –
MEKTOVI 15 mg et 45 mg,

gélule - comprimé pelliculé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 5 novembre 2025

- Cancer bronchique non à petites cellules
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans « le traitement de patients adultes atteints de cancer bronchopulmonaire non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600E, en deuxième ligne de traitement et plus après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie. »


Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

<p>Place dans la stratégie thérapeutique</p>	<p><i>En première ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E</i></p> <p>En l'absence de données comparatives suffisamment robustes versus des comparateurs cliniquement pertinents (chimiothérapie et/ou immunothérapie anti-PD1), la Commission considère que l'association BRAFTOVI (encorafenib) / MEKTOVI (binimetinib) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge en première ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé porteur d'une mutation BRAF V600E.</p> <p><i>En deuxième ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E, après échec d'une immunothérapie et/ou d'une chimiothérapie</i></p> <p>L'association BRAFTOVI (encorafenib) / MEKTOVI (binimetinib) est une option de traitement de deuxième ligne et plus, après échec d'une chimiothérapie et/ou d'une immunothérapie, chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur de la mutation BRAF V600E, au même titre que l'association TAFINLAR (trameetinib) / MEKINIST (dabrafenib).</p>
<p>Service médical rendu (SMR)</p>	<p>– FAIBLE uniquement dans « le traitement de patients adultes atteints de cancer bronchopulmonaire non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600E, en deuxième ligne de traitement et plus après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie. »</p>

	<p>– INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.</p>
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette association n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p><i>En première ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E</i></p> <p>Sans objet.</p> <p><i>En deuxième ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E, après échec d'une immunothérapie et/ou d'une chimiothérapie</i></p> <p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des résultats de l'étude PHAROS, de phase 2, non comparative réalisée chez 39 patients précédemment traités par immunothérapie et/ou chimiothérapie, ayant permis de mettre en évidence un taux de réponse objective (TRO) évalué par un comité de revue indépendant (CRI) de 46,2 % (IC95% [30,1 ; 62,8]), dont 10,3 % de réponses complètes et 35,9 % de réponses partielles, – de l'absence de données comparatives suffisamment robustes permettant d'estimer la quantité d'effet de l'association de BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib), par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents qui étaient pourtant disponibles au moment de l'initiation de l'étude PHAROS : <ul style="list-style-type: none"> • l'immunothérapie associée ou non à une chimiothérapie ; • l'association de TAFINLAR (dabrafenib) à MEKINIST (trametinib), dont le mécanisme d'action est identique à celui de l'association de BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib), et disposant d'une AMM au moment de l'initiation de l'étude PHAROS ; – de la valeur pronostique de la mutation BRAF V600 dans le CBNPC mal établie à ce jour, – de l'absence de données de qualité de vie, celles-ci n'ayant pas été évaluées dans l'étude PHAROS, – et du profil de tolérance marqué par : <ul style="list-style-type: none"> • une incidence des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 de 46,2 %, • une incidence des EI graves de 43,6 %, • une incidence des EI ayant conduit au décès de 2,6 %, • et la survenue d'EI d'intérêt particulier chez 72 % des patients pour le binimetinib et 48,7 % pour l'encorafenib, <p>la Commission considère que l'association de BRAFTOVI (encorafenib) 75 mg, gélule, et MEKTOVI (binimetinib) 15 mg et 45 mg, comprimé pelliculé, 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 deuxième ligne de traitement et plus, après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie.</p>
Population cible	La population cible est estimée à 135 nouveaux patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.3 Profil de tolérance	20
3.4 Synthèse des données d'utilisation	23
3.5 Modification du parcours de soins	23
3.6 Programme d'études	23
4. Discussion	23
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	26
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	26
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	26
5.3 Service Médical Rendu	26
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	28
5.5 Population cible	29
5.6 Autres recommandations de la Commission	30

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	BRAFTOVI (encorafenib) Indication de l'AMM : « L'encorafenib en association avec le binimetinib est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints de cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) avancé porteur d'une mutation BRAF V600E ». MEKTOVI (binimetinib) Indication de l'AMM : « Le binimetinib en association avec l'encorafenib est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) avancé porteur d'une mutation BRAF V600E ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	encorafenib (L01XE46) BRAFTOVI 75 mg, gélule – 7 plaquettes polyamide aluminium PVC de 6 gélules (CIP : 34009 301 568 5 8) binimetinib (L01XE41) MEKTOVI 15 mg, comprimé pelliculé – 7 plaquettes PVC PVDC aluminium de 12 comprimés (CIP : 34009 301 568 7 2) MEKTOVI 45 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) PVC PVDC aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 302 968 0 6)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	PIERRE FABRE MEDICAMENT
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 20/09/2018 Date des rectificatifs et teneur : – 29/08/2024 : extension d'indication concernée par le présent avis
Conditions et statuts	BRAFTOVI (encorafenib) – Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none">• Liste I• Médicament à prescription hospitalière (PH)• Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie• Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) MEKTOVI (binimetinib) – Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none">• Liste I

	<ul style="list-style-type: none"> • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	<p>BRAFTOVI (encorafenib)</p> <p>La dose recommandée d'encorafenib est de 450 mg (six gélules de 75 mg) une fois par jour, lorsqu'il est associé au binimetinib.</p> <p>MEKTOVI (binimetinib)</p> <p>La dose recommandée de binimetinib est de 45 mg (3 comprimés de 15 mg ou 1 comprimé de 45 mg) deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle, correspondant à une dose quotidienne totale de 90 mg.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	<p>BRAFTOVI (encorafenib)</p> <p>Il s'agit d'un inhibiteur de la kinase RAF.</p> <p>MEKTOVI (binimetinib)</p> <p>Il s'agit d'un inhibiteur MEK.</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – En Europe : L'association BRAFTOVI/MEKTOVI est en cours d'évaluation pour une prise en charge au Royaume-Uni, en Allemagne, en Belgique, en Espagne, en Italie, au Portugal et en Autriche, dans une indication superposable à celle de l'AMM. Cette association bénéficie d'une prise en charge en Suède et au Luxembourg. – Aux Etats-Unis : La FDA a octroyé une AMM dans le traitement de l'adulte atteint de CBNPC métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E.
Autres indications de l'AMM	<p>L'association de BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib) est également indiquée dans le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAFV600.</p> <p>BRAFTOVI (encorafenib) est également indiqué en association au cetuximab, dans le traitement de patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur.</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 10 septembre 2025. • Date d'adoption : 24 septembre 2025. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 5 novembre 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85 % de l'ensemble des cancers du poumon¹.

Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont les :

- carcinomes épidermoïdes (15 % à 25 % des cas) ;
- carcinomes non épidermoïdes (75 % à 85 % des cas) : adénocarcinomes et carcinomes à grandes cellules notamment.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le stade de la maladie au diagnostic est un facteur pronostique majeur. Selon les données de la base américaine (Etats-Unis) SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), entre 2015 et 2021, la survie relative à 5 ans depuis le diagnostic était de 9,7 % pour les stades métastatiques (stade IV), de 37,1 % pour les stades localement avancés (stade III), et de 64,7 % pour les stades localisés (stades I-II)².

Les symptômes du cancer bronchique ne sont pas spécifiques, et peuvent être respiratoires, ORL, altération de l'état général, syndromes paranéoplasiques, et/ou selon les localisations des métastases³. Comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon peut être impactée durablement⁴.

Épidémiologie

Le cancer bronchique est le 2^e cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^e chez la femme parmi les tumeurs solides avec 52 777 nouveaux cas estimés en France métropolitaine en 2023⁵. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans avec une majorité des diagnostics (70 à 80 %) ⁶ réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques.

La mutation BRAF est retrouvée dans environ 2 % des CBNPC⁷, dont la mutation BRAF V600E représente environ 50 % des cas⁸. Elle est principalement observée dans les adénocarcinomes bronchiques, chez des patients fumeurs ou anciens fumeurs, contrairement aux mutations EGFR ou à la translocation ALK^{7,8}. Ces mutations sont généralement exclusives les unes des autres⁸.

¹ Cancer du poumon : L'essentiel. Disponible en ligne : <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/poumon/comprendre-la-maladie/l-essentiel> (Consulté le 10/07/2025)

² SEER database – Lung and bronchus cancer. Disponible en ligne : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (Consulté le 10/07/2025)

³ InCA – Cancer du poumon : les symptômes possibles. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Symptômes> (Consulté le 10/07/2025)

⁴ InCA – Cancer du poumon : Qualité de vie. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Qualite-de-vie> (Consulté le 10/07/2025)

⁵ Santé Publique France – Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendance depuis 1990. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/article/incidences-principaux-cancers-en-france-metropolitaine-en-2023-et-tendances-depuis>

⁶ HAS – Guide du parcours du soin – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancers broncho-pulmonaires – 2013. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf (Consulté le 10/07/2025)

⁷ 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* [En ligne]. Avril 2016 [cité le 10 juil 2025];387(10026):1415-26. Disponible : [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00004-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00004-0)

⁸ Roviello G, D'Angelo A, Sirico M, et al. Advances in anti-BRAF therapies for lung cancer. *Investig New Drugs* [En ligne]. 21 jan 2021 [cité le 10 juil 2025];39(3):879-90. Disponible : <https://doi.org/10.1007/s10637-021-01068-8>

2.2 Prise en charge actuelle

En première ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E

Chez les patients naïfs de traitement :

- Les recommandations NCCN 2024⁹ et ESMO 2025¹⁰ préconisent les associations d'inhibiteurs de BRAF/MEK :
 - l'association TAFINLAR (dabrafénib) et MEKINIST (trametinib) : cette association a obtenu un SMR insuffisant (avis du 05/10/2022¹¹) ;
 - l'association BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib) concernée par le présent avis.
- En cas d'impossibilité de recevoir une association d'inhibiteurs BRAF/MEK, les recommandations ESMO 2024 préconisent l'utilisation du vemurafenib ou dabrafénib en monothérapie (inhibiteurs BRAF). Ces deux spécialités n'ont pas d'AMM en monothérapie dans cette situation clinique.
- Les recommandations NCCN 2024 et AURA 2025 préconisent également la chimiothérapie à base de sels de platine et/ou l'immunothérapie, cette dernière pouvant être utilisée chez ces patients dans les mêmes conditions que chez les patients non mutés. Dans l'étude Immuno-Target¹², les patients avec une altération de BRAF présentent un taux de réponse globale de 24% (et un taux de maladie stable de 30% soit un taux de contrôle de 54%) sous immunothérapie en monothérapie, semblant peu impacté par le statut PD-L1. Il existe toutefois une différence numérique entre les BRAF non V600E (médiane de survie sans progression à 4,1 mois) et les V600E (médiane de survie sans progression à 1,8 mois).

En deuxième ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E, après échec d'une immunothérapie et/ou d'une chimiothérapie

Chez les patients dont la maladie a progressé après un traitement systémique par chimiothérapie et/ou immunothérapie en première ligne, les recommandations nationales (AURA 2025¹³) et internationales (NCCN 2024, ESMO 2025) préconisent l'utilisation d'inhibiteurs de BRAF/MEK :

- l'association TAFINLAR (dabrafénib) et MEKINIST (trametinib) : cette association a obtenu un SMR faible et une ASMR V (avis CT du 05/10/2022¹¹).
- L'association BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib), citée par les recommandations NCCN et ESMO.

⁹ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non–Small Cell Lung Cancer. V4.2024.

¹⁰ Hendriks, L. E., Kerr, K. M., & Menis, J. (2023). Non-oncogene addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.013>

¹¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la réévaluation de l'association TAFINLAR (dabrafénib) / MEKINIST (trametinib), en date du 5 octobre 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19806_TAFINLAR_MEKINIST_PIC_REEV_AvisDef_CT19806.pdf

¹² Mazieres, J., Drilon, A., & Lusque, A. (2019). Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations : results from the IMMUNOTARGET registry. *Annals of Oncology*, 30(8), 1321–1328. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz167>

¹³ Référentiel AURA 2025 - Cancer bronchique non à petites cellules. Disponible en ligne : https://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/01_CBNPC_2025.pdf

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1. Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Thérapie ciblée combinée anti-BRAF / anti-MEK				
TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) Novartis Pharma	Le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé porteur d'une mutation BRAFV600E, en 2ème ligne de traitement ou plus , après échec des traitements standards actuels (chimiothérapie et/ou immunothérapie)	05/10/2022 (Réévaluation)	Faible	ASMR V dans la prise en charge des patients ayant un CBNPC porteur de la mutation BRAFV600E, en 2ème ligne de traitement et plus
Immunothérapies				
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD	En association à une chimiothérapie pémétréxed et platine, en 1ère ligne du CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK	20/02/2019	Important	ASMR III par rapport à la chimiothérapie par pémétréxed et sel de platine (ECOG 0 ou 1)
	En association au carboplatine et au paclitaxel ou au nabpaclitaxel, 1ère ligne du CBNPC métastatique épidermoïde	10/09//2019	Important	ASMR III par rapport à l'association carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel (ECOG 0 ou 1)
	En monothérapie, 1ère ligne du CBNPC métastatique avec PD-L1 ≥ 50%, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK	17/05/2021	Important	ASMR III par rapport à la bithérapie à base de sels de platine
	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 1%, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure	03/03/2021 (Réévaluation)	Important	L'ASMR n'est pas modifiée : ASMR IV par rapport au docétaxel
OPDIVO (nivolumab) / YERVOY (ipilimumab) Bristol-Myers Squibb	En association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne , dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK	19/10/2022 (Réévaluation)	Modéré	ASMR IV par rapport à la chimiothérapie
	OPDIVO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	03/02/2016 (Inscription)	Important	ASMR III par rapport au docétaxel
OPDIVO (nivolumab) Bristol-Myers Squibb	OPDIVO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	11/01/2017 (Extension d'indication)	Important	ASMR IV par rapport au docétaxel
	En association au bévacizumab, paclitaxel et carboplatine, en 1ère ligne du CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK	21/10/2020 (Réévaluation)	Modéré	ASMR IV par rapport à l'association bévacizumab, paclitaxel et carboplatine
TECENTRIQ (atézolizumab) Roche	En association au bévacizumab, paclitaxel et carboplatine, en 1ère ligne du CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK	21/10/2020 (Réévaluation)	Modéré	ASMR IV par rapport à l'association bévacizumab, paclitaxel et carboplatine

	En monothérapie 1ère ligne du CBNPC métastatique avec PD-L1 ≥50% sur les cellules tumorales (TC) ou ≥ 10% sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif)	13/10/2021 (Extension d'indication)	Important	ASMR IV par rapport à la chimiothérapie
	En monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	30/05/2018 (Primo-inscription)	Important	ASMR IV par rapport au docétaxel
LIBTAYO (cemiplimab) Sanofi-Aventis	En monothérapie pour le traitement de 1ère ligne du CBNPC exprimant PD-L1 (dans ≥ 50% des cellules tumorales) sans altérations du gène EGFR, ALK ou ROS1, localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radio chimiothérapie, ou un CBNPC métastatique	06/10/2021 (Extension d'indication)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
IMFINZI (durvalumab) / TREMELIMUMAB ASTRAZENECA (tremelimumab) AstraZeneca	En association à une chimiothérapie à base de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK	30/08/2023 (Extension d'indication)	Modéré	ASMR IV par rapport à la chimiothérapie

Anticorps anti-VEGF

AVASTIN (bévacizumab) Roche et génériques (Amgen, Pfizer, Samsung)	En association à une chimiothérapie à base de platine, en 1ère ligne du CBNPC avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (Réévaluation)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
---	---	------------------------------	-----------	---

Chimiothérapie

Génériques du cisplatine Accord, Dakota, Hikma, Teva, Viatrix	Carcinome pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastaté Cancer bronchique			
Génériques de carboplatine Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Mylan, Sun, Teva	Carcinome bronchique à petites cellules			
GEMZAR (gemcitabine) Lilly et génériques (Accord, Arrow, EG, Hospira, Kabi, Viatrix, Sandoz, Sun)	en association avec le cisplatine, est indiquée dans le traitement en première ligne des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique. Un traitement par gemcitabine en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2.		Important	ASMR V par rapport à la spécialité de référence (GEMZAR)
	CBNPC localement avancé ou métastatique		Important	
TAXOTERE (docétaxel) Lilly et génériques (Accord, Arrow, EG,	En association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients	21/07/2004	Important	ASMR IV en association au cisplatine par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine

Hospira, Kabi, Viatrix, Sandoz, Sun)	n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.			
	CBNPC localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure		Important	
TAXOL (paclitaxel) Bristol-Myers Squibb et génériques : AHCL, Arrow, Celgene, EG, Hospira, Kabi, Ratiopharm, Sandoz, Teva, Viatrix	En association au cisplatine est indiqué pour le traitement du CBNPC chez les patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie.			
NAVELBINE (vinorelbine) Pierre Fabre et génériques : Accord, Arrow, Sandoz	Indiquée en monochimiothérapie et en polychimiothérapie dans le traitement du CBNPC	16/03/2016 (Renouvellement de l'inscription)	Important	
ALIMTA (pémétrexed) Lilly et génériques : Accord, EG, Ever Pharma, Fresenius, Kabi, Hospira, Ohre, Stragen, Viatrix, Zentiva	En association au cisplatine en 1ère ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (Réévaluation)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
	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)	Important	ASMR V en monothérapie dans la prise en charge de 2ème ligne du CBNPC, non épidermoïde
PEMETREXED FRESENIUS KABI (pémétrexed) Fresenius Kabi	En association au cisplatine en 1ère ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	03/11/2021	Important	ASMR V aux spécialités ALIMTA
	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	03/11/2021	Important	ASMR V aux spécialités ALIMTA

L'association TAFINLAR (dabrafenib) / MEKINIST (trametinib) n'a pas été retenue comme un CCP en première ligne de traitement du CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600E, car bien que disposant d'une AMM dans cette indication, elle a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 05/10/2022¹¹).

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'association de BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib) repose sur :

- les résultats de l'étude PHAROS de phase II non comparative, réalisée chez des patients atteints d'un CBNPC métastatique porteur d'une mutation BRAFV600E, naïfs de traitement ou préalablement traités par immunothérapie et/ou chimiothérapie (**en première ou en deuxième ligne de traitement**),
- les résultats de l'étude ERASME de comparaison indirecte, ayant comparé les résultats de l'étude PHAROS à un **contrôle externe** chez des patients atteints d'un CBNPC métastatique porteur d'une mutation BRAFV600E, naïfs de traitement (**en première ligne**). Les données du bras **contrôle externe** proviennent des patients traités par immunothérapie ± chimiothérapie dans la base de données ESME Unicancer.

Le laboratoire a également fourni les résultats des études suivantes qui ne seront pas détaillées :

- **Étude IFCT-1904 ENCO BRAF** de phase II, non comparative, conduite chez des patients atteints d'un CBNPC métastatique avec une mutation BRAF V600E, naïfs de traitement ou préalablement traités ; à ce jour, seuls les résultats préliminaires présentés à un congrès sont disponibles.
- Étude de **comparaison indirecte de type MAIC**, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'association encorafenib + binimetinib (étude PHAROS) et de l'immunothérapie (résultats issus de la cohorte de données de vie réelle FLATIRON aux États-Unis), chez des patients en deuxième ligne ; cette comparaison indirecte n'a pas été retenue par la CT pour les raisons suivantes :
 - l'absence d'ajustement sur certains facteurs de confusion pourtant identifiés dans une revue systématique fournie par le laboratoire, à savoir la présence ou non de métastases cérébrales, le type histologique du CBNPC, la nature du traitement antérieur (immunothérapie ou non) et le niveau d'expression de PD-L1 ;
 - les différences en termes de score ECOG entre les deux groupes : 14 % (n = 6) des patients de la cohorte FLATIRON présentaient un score ECOG de 2, contre aucun dans l'étude PHAROS. Cette différence n'a pas été ajustée par la MAIC. À noter que parmi les patients de la cohorte FLATIRON, le score ECOG était manquant pour 29 % (n = 14) des patients et a été imputé par une valeur de 1. Ces éléments rendent incertaine la comparabilité des deux groupes, malgré l'ajustement réalisé sur la variable « pourcentage de patients ayant un score ECOG de 0 » ;
 - le faible effectif dans la cohorte FLATIRON (n = 42) et dans l'étude PHAROS, avant (n = 36) et après ajustement (*Effectif sample size* (ESS) = 27), à l'origine d'un biais possible ;
 - l'absence de précisions sur la nature du traitement reçu dans la cohorte FLATIRON : immunothérapie versus association immunothérapie, et la nature de la chimiothérapie ;
 - l'absence de contrôle du risque alpha au regard de la multiplicité des analyses ;
 - les incertitudes sur la transposabilité de la prise en charge aux États-Unis (cohorte FLATIRON) à la prise en charge en France.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude PHAROS

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 2, mono-bras, ouverte, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association encorafenib + binimetinib en termes de taux de réponse objective (TRO) chez les patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique avec mutation BRAF V600E, naïfs de traitement (première ligne) ou précédemment traités en première ligne par une chimiothérapie à base de sels de platine, ou un inhibiteur anti-PD-1/PD-L1 administré seul, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine (deuxième ligne).

Les patients devaient avoir un score ECOG 0 ou 1. À noter que les patients porteurs d'autres mutations BRAF V600 de classe 1 (par exemple, K ou D) pouvaient être autorisés à être inclus après discussion préalable avec le promoteur.

Les principaux critères de non-inclusion de cette étude étaient :

- la présence d'une mutation des gènes EGFR ou ALK ou d'un réarrangement ROS1 ;
- les patients ayant reçu plus d'une ligne de traitement systémique pour une maladie avancée/métastatique ;
- les patients ayant reçu avant l'inclusion un traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF ou par un inhibiteur de MEK.

L'étude a débuté le 04/06/2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 22/09/2022. L'analyse finale est prévue pour le 30 octobre 2025.

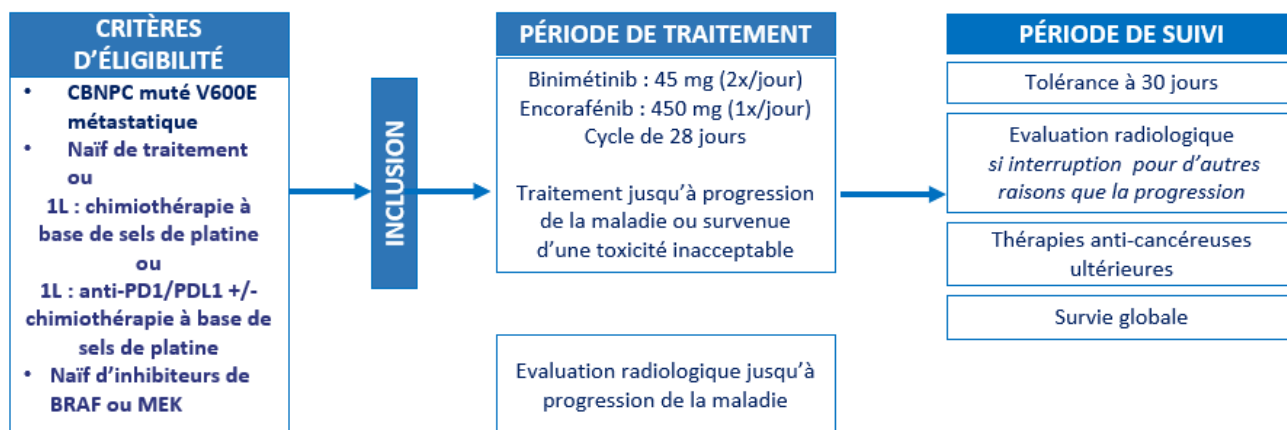
Le protocole de cette étude a été amendé 5 fois, dont des amendements portant sur la taille d'échantillon, augmentée de 40 à 80 patients avec mutation BRAF V600E (amendement 3, août 2020) et l'objectif et le critère principal de l'étude, distinguant 2 sous-groupes : les patients naïfs et les patients précédemment traités (amendement 4, février 2021).

Traitements reçus

Un total de 98 patients (dont 59 patients naïfs de traitement et 39 patients précédemment traités en première ligne) a été inclus pour recevoir l'association encorafenib + binimetinib :

- encorafenib : 450 mg (6 capsules de 75 mg) une fois par jour ;
- binimetinib : 45 mg (3 comprimés de 15 mg) deux fois par jour.

Le schéma de l'étude est présenté ci-dessous :



Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable, le retrait du consentement, l'instauration d'un autre traitement anticancéreux ou le décès.

Population de l'étude

L'ensemble des patients inclus dans l'étude a reçu au moins une dose de traitement. Cette population constituait la population de tolérance (*Safety set*) utilisée pour l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance.

A la date de l'analyse la plus récente (analyse actualisée du 1^{er} avril 2024), 84,7 % des patients avaient arrêté le traitement de l'étude (81,4 % des patients naïfs de traitement et 89,7 % des patients précédemment traités). Les principales raisons ont été :

- les événements indésirables (27,1 % des patients naïfs de traitement ; 15,5 % des patients précédemment traités) ;
- la progression radiologique de la maladie (37,3 % des patients naïfs de traitement ; 48,7 % des patients précédemment traités) ;
- la progression clinique de la maladie (10,2 % des patients naïfs de traitement ; 2,6 % des patients précédemment traités).

L'âge médian des **patients naïfs de traitement** était de 68,0 ans, la majorité (55,9 %) étaient des femmes, d'origine non hispanique (98,3 %), des fumeurs actuels ou d'anciens fumeurs (69,5 %), avaient un score ECOG 1 (67,8 %) et ne présentaient pas de métastases cérébrales (93,2 %). Tous les patients naïfs de traitement avaient une mutation V600E.

L'âge médian des **patients précédemment traités** était de 71,0 ans, 51,3 % étaient des hommes, tous étaient d'origine non hispanique, et la majorité avaient un score ECOG 1 (82,1 %), étaient des fumeurs actuels ou d'anciens fumeurs (71,8 %) et ne présentaient pas de métastases cérébrales (89,1 %). Tous les patients précédemment traités avaient une mutation V600E, dont un patient présentait une mutation V600D (2,6 %).

Tableau 2. Caractéristique des patients à l'inclusion – étude PHAROS

	Patients naïfs de traitement (N = 59)	Patients précédemment traités (N = 39)
Age, ans		
Médiane (ET)	68,0 (8,50)	71,0 (9,13)
< 65 ans	23 (39,0%)	13 (33,3%)
≥ 65 ans	36 (61,0%)	26 (66,7%)
Sexe, n (%)		
Homme	26 (44,1%)	20 (51,3%)
Femme	33 (55,9%)	19 (48,7%)
Origine ethnique, n (%)		
Non hispanique ou latino	58 (98,3%)	39 (100%)
Inconnue	1 (1,7%)	0
Score ECOG, n (%)		
0	19 (32,2%)	7 (17,9%)
1	40 (67,8%)	32 (82,1%)
Statut de fumeur		
Actuel	8 (13,6%)	5 (12,8%)

Ancien	33 (55,9%)	23 (59,0%)
Jamais	18 (30,5%)	11 (28,2%)
Délai entre le diagnostic initial et le début du traitement, (mois)		
Moyenne	10,15	22,39
Médiane	1,77	11,76
Histologie de la tumeur, n (%)		
Adénocarcinome	57 (96,6%)	38 (97,4%)
Carcinome épidermoïde	1 (1,7%)	1 (2,6%)
Autres	1 (1,7%)	0
Résultats du test local BRAFV600 pour le carcinome épidermoïde		
V600D	0	1 (2,6%)
V600E	59 (100%)	39 (100%)
Métastases cérébrales, n (%)		
Oui	4 (6,8%)	4 (10,3%)
Non	55 (93,2%)	35 (89,7%)

Parmi les patients précédemment traités :

- 61,5 % des patients ont reçu aux moins une ligne d'immunothérapie antérieure (en monothérapie pour 30,8 % et en association pour 30,8 % des patients) ;
- 48,7 % ont reçu au moins une ligne de traitement à base de chimiothérapie seule.

Parmi les patients précédemment traités, deux (5,1 %) ont reçu 2 lignes de traitement antérieures et un patient (2,6 %) a reçu 3 lignes de traitement antérieures, soit 3 patients inclus à tort.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le **taux de réponse objective (TRO)** confirmée, évaluée par un comité de revue indépendant (CRI), défini comme la proportion de patients présentant une réponse complète (RC) ou partielle (RP) confirmée, telle que déterminée par l'évaluation par le CRI selon les critères RECIST v1.1.

Le TRO a été évalué, de manière distincte :

- chez les **patients naïfs de traitement** ;
- chez les **patients précédemment traités**.

Chez les patients naïfs de traitement : au moins 60 patients devaient être inclus pour disposer d'une puissance supérieure à 95 % pour tester au seuil unilatéral de 2,5 %, l'hypothèse nulle que le TRO de l'association encorafenib + binimetinib était ≤ 39 % contre l'hypothèse alternative que le TRO était d'au moins 65%.

Chez les patients précédemment traités : au moins 37 patients devaient être inclus pour disposer d'une puissance supérieure à 90 % pour tester au seuil unilatéral de 2,5 %, l'hypothèse nulle que le TRO de l'association encorafenib + binimetinib était ≤ 20 % contre l'hypothèse alternative que le TRO était d'au moins 45%.

L'analyse principale de la TRO pour les patients naïfs de traitement était planifiée après 14 mois à compter de l'inclusion du dernier participant naïf de traitement.

En plus de cette analyse principale prévue au protocole :

- deux analyses intermédiaires étaient prévues au protocole (version 2 du protocole), dont la première a été réalisée sans que ses résultats ne soient formellement rapportés, et à la suite de laquelle la deuxième analyse a été supprimée (version 3 du protocole) ;
- deux analyses « de suivi » non prévues aux protocoles ont été réalisées ;
- une analyse finale (de suivi) non prévue au protocole devrait avoir lieu en octobre 2025.

Parmi les critères de jugement secondaires et exploratoires (analysés sans contrôle du risque alpha), ont été évalués :

- Taux de réponse objective (TRO) confirmée évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1 ;
- Durée de la réponse (par le CRI et par l'investigateur) ;
- Taux de contrôle de la maladie (par le CRI et par l'investigateur) ;
- Survie sans progression (par le CRI et par l'investigateur) ;
- Délai de réponse (par le CRI et par l'investigateur) ;
- **Survie globale (SG)**, définie comme le délai entre la date de la première dose du médicament à l'étude et le décès quelle que soit la cause.

Résultats sur le critère de jugement principal

Lors de l'analyse principale du 22 septembre 2022, le taux de réponse objective évalué par un CRI a été de :

- 74,6 % (IC95% [61,6 ; 85,0]) chez les 59 **patients naïfs de traitement** :
 - 15,3 % des patients ont présenté une réponse complète, et 59,3 % une réponse partielle ;
 - La limite inférieure de l'IC95% du TRO étant supérieure à 39 %, l'objectif principal a été atteint dans cette cohorte.
- 46,2 % (IC95% [30,1 ; 62,8]) chez les 39 **patients précédemment traités** :
 - 10,3 % des patients ont présenté une réponse complète, et 35,9 % une réponse partielle ;
 - la limite inférieure de l'IC95% du TRO étant supérieure à 20 %, l'objectif principal a été atteint dans cette cohorte.

Les TRO issus des analyses de suivi du 19 juillet 2023 et du 1er avril 2024 sont cohérents avec cette analyse.

Résultats sur les critères de jugement secondaires

Les résultats issus de l'analyse principale du 22 septembre 2022 et des analyses de suivi du 19 juillet 2023 et du 1^{er} avril 2024 sont présentés dans le tableau ci-après à titre informatif car uniquement exploratoires.

Tableau 3. Résultats sur les critères de jugements secondaires, exploratoires – étude PHAROS

Critère de jugement	Patients naïfs de traitement (N = 59)			Patients précédemment traités (N = 39)		
	09/2022	07/2023	04/2024	09/2022	07/2023	04/2024
Taux de réponse objective (TRO) confirmée évaluée par l'investigateur						
N (% répondeurs) [IC95%]	37 (62,7 %) [49,1 ; 75,0]	38 (64,4%) [50,9 ; 76,4]		16 (41,0%) [25,6 ; 57,9]		

Critère de jugement	Patients naïfs de traitement (N = 59)			Patients précédemment traités (N =39)		
	09/2022	07/2023	04/2024	09/2022	07/2023	04/2024
Durée de la réponse selon l'évaluation par le CRI*						
Médiane, mois [IC _{95%}]	NE [23,1 ; NE]	40,0 [23,1 ; NE]		16,7 [7,4, NE]		
Survie sans progression (SSP) évaluée par le CRI						
Médiane, mois [IC _{95%}]	NE [15,7 ; NE]	24,9 [15,7 ; 44,0]	30,2 [15,7 ; NE]	9,3 [6,2 ; NE]	9,3 [6,2 ; 24,8]	
Survie globale						
Médiane, mois [IC _{95%}]	NE [26,7 ; NE]		NE [31,3 ; NE]	NE [14,7 ; NE]	30,3 [14,1 ; NE]	22,7 [14,1 ; 32,2]

NE : Non évaluable

* parmi les patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle

Lors de l'analyse actualisée la plus récente du 1^{er} avril 2024¹⁴ :

- 44 % (n = 26) des 59 patients naïfs de traitement sont décédés, dont 22 en lien avec la progression de la maladie, 1 en lien avec un EI, et 3 en lien avec d'autres causes non spécifiées ;
- 59 % (n = 23) des 39 précédemment traités sont décédés, dont 19 en lien avec la progression de la maladie, 1 en lien avec un EI, et 3 en lien avec d'autres causes non spécifiées.

Il est à noter un taux élevé de censures non liées à des événements pour l'évaluation de la SSP, et donc possiblement informatives :

- chez les 59 patients naïfs de traitement : 19 % de censures liées à l'instauration d'une nouvelle ligne de traitement, 2 % dues à des retraits de consentement et 2 % liées à des évaluations manquantes ou inadéquates (analyse principale du 22 septembre 2022) ;
- chez les 39 patients précédemment traités : 15 % de censures liées à l'instauration d'une nouvelle ligne de traitement, 10 % dues à des retraits de consentement et 3 % liées des évaluations manquantes ou inadéquates (analyse principale du 22 septembre 2022).

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude PHAROS dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.2.2 Etude ERASME de comparaison indirecte à un groupe contrôle externe

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de comparaison indirecte à un groupe contrôle externe ayant comme objectif d'évaluer la supériorité de l'association encorafenib / binimetinib par rapport une immunothérapie en association ou non à une chimiothérapie, en termes de survie globale chez les patients naïfs de traitement antérieur, c'est-à-dire **en première ligne de traitement**.

Les données individuelles des patients sont issues :

- pour **l'association encorafenib / binimetinib** : du sous-groupe de patients naïfs de traitement de l'étude PHAROS décrite plus haut.

¹⁴ A cette date, la durée médiane de suivi pour la SSP a été de 33,3 mois pour les patients naïfs de traitement et 14,0 mois pour les patients précédemment traités.

- pour **l'immunothérapie en association ou non à une chimiothérapie** : des patients traités en première ligne de traitement métastatique par immunothérapie ± une chimiothérapie et inclus dans la base de données en vie réelle ESME-CBP¹⁵.

Les critères d'inclusion et de non-inclusion de l'étude PHAROS pour le sous-groupe de patients naïfs de traitement ont été appliqués à la base de données ESME-BCP en vue de la sélection des patients à inclure dans la comparaison indirecte.

Parmi les critères d'éligibilité, les critères suivants n'ont pas pu être appliqués en raison de leur absence dans la base de données ESME-CBP :

- la présence d'une maladie mesurable selon les critères RECIST version 1.1, cette notion étant absente de la base de données ESME-CBP ;
- la présence de fonctions médullaire osseuse, hépatique et rénale adéquates à l'inclusion ;
- les critères de non inclusion liés aux maladies cardiovasculaires, aux événements thromboemboliques ou cérébro-vasculaires, à l'occlusion veineuse rétinienne ou à une maladie dégénérative de la rétine et aux troubles neuromusculaires associés à une élévation de la créatine phosphokinase.

Les critères suivants n'ont pas été appliqués tels que définis dans l'étude PHAROS et ont été modifiés :

- dans la base de données ESME-CBP, un test documenté concernant les mutations EGFR, ALK et ROS1 n'était pas disponible pour tous les patients. Les patients avec un résultat de mutation EGFR, ALK ou ROS1 positif ont été exclus, contrairement à l'étude PHAROS où les patients testés négatifs pour ces mutations ont été inclus. Ainsi, il peut persister, parmi les patients sélectionnés dans la base de données ESME-CBP, un sous-groupe de patients présentant une mutation EGFR, ALK ou ROS1 non documentée par un test, même s'ils sont vraisemblablement peu nombreux ;
- dans l'étude PHAROS, les patients ayant des métastases cérébrales symptomatiques, une atteinte leptoméningée ou d'autres métastases actives du SNC n'étaient pas éligibles. Cependant, dans la base de données ESME-CBP, la notion d'activité n'était pas disponible.

Les données individuelles des patients sélectionnés de la base de données ESMO-BCP (31 patients) ont été ajustées par pondération, selon des poids d'ATT (effet moyen du traitement chez les traités) dérivés d'un score de propension. Les facteurs de confusion suivants, identifiés comme étant des modificateurs d'effet potentiels et/ou des facteurs pronostiques à partir d'une revue systématique de la littérature, ont été pris en compte dans le modèle principal de score de propension :

- l'âge à l'inclusion (variable continue),
- le sexe (homme/femme),
- le score ECOG (0/1),
- le statut tabagique (non-fumeur/ancien fumeur/fumeur actuel),
- la présence de métastases cérébrales (oui/non),
- et la présence d'un adénocarcinome (oui/non).

Il convient de noter que le niveau d'expression de PD-L1 et la présence ou non de métastases thoraciques n'ont pas pu être pris en compte, bien qu'identifiées par la revue systématique de la littérature fournie par le laboratoire ; la validité des résultats peut ainsi en être affectée, bien qu'une étude du biais résiduel suggère un impact limité.

¹⁵ Programme Épidémiologie-stratégie médico-économique/Cancer broncho-pulmonaire

Population de l'étude

Au sein de l'étude PHAROS, 59 patients naïfs de traitements ayant un CBNPC métastatique avec une mutation BRAF V600E ont été traités par encorafenib / binimetinib ont été inclus dans l'étude ERASME.

Dans la base de données ESME-CBP, 31 patients naïfs de traitements répondant aux critères d'éligibilités ont été inclus dans l'étude ERASME.

Les caractéristiques à l'inclusion, retenues comme des facteurs de confusion, sont présentées par groupe dans le tableau ci-après.

Tableau 4. Caractéristiques retenues comme facteurs de confusion (avant et après appariement pour les patients issus de la base ESME-BCP) – étude ERASME

Caractéristiques retenues comme facteurs de confusion	Groupe encorafenib / binimetinib (N = 59)	Groupe immunothérapie ± chimiothérapie, avant appariement (N = 31)	Groupe immunothérapie ± chimiothérapie, après pondération (ESS = 25,9)
Âge (année), moyenne (écart-type)	66,5 (8,5)	67,6 (8,6)	68,0 (9,2)
Femmes, n (%)	33 (55,9)	15 (48,4)	56,1 %
Statut tabagique			
Non-fumeurs, N (%)	18 (30,5)	4 (13,8)	27,7 %
Anciens fumeurs, N (%)	33 (55,9)	17 (58,6)	58,6 %
Fumeurs actuels, N (%)	8 (13,6)	8 (27,6)	13,6 %
Données manquantes, n (%)	0 (0)	2 (6,5)	
Score de performance ECOG			
ECOG 0, N (%)	19 (32,2)	7 (22,6)	31,9 %
ECOG 1, N (%)	40 (67,8)	24 (77,4)	68,1 %
Histologie			
Adénocarcinome, N (%)	57 (96,6)	30 (96,8)	97,4 %
Autre, N (%)	2 (3,4)	1 (3,2)	2,6 %
Présence de métastases cérébrales, N (%)	4 (6,8)	2 (6,5)	5,1 %

Après pondération :

- la taille d'échantillon effective (ESS) dans le groupe immunothérapie ± chimiothérapie a été de 25,9 ; source potentielle d'un biais important lorsque les ESS sont de faible taille ;
- les différences moyennes standardisées (SMD) étaient toutes inférieures à 0,1 mise à part l'âge (figure 1). Ainsi, l'âge entre les 2 groupes n'a pas pu être équilibré après pondération (SMD = 0,17), limitant la comparabilité des deux groupes de traitement.

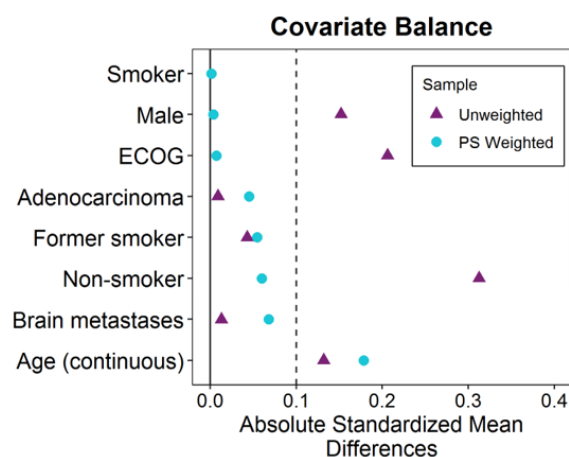


Figure 1. Différences moyennes standardisées absolues, avant et après pondération

Critères de jugement

Le critère de jugement principal de l'étude était la survie globale. Le critère de jugement secondaire hiérarchisé était la survie sans progression. La définition de ces deux critères dans chaque étude est présentée dans le tableau ci-après.

Tableau 5. Définitions des critères de jugement utilisés l'étude PHAROS et dans la base ESME-CBP

Critère de jugement	Etude PHAROS	Base de données ESME-CBP
Survie globale (SG)	Le délai entre la date d'administration de la première dose du traitement (encorafenib / binimetinib) et le décès, toutes causes confondues.	Le délai entre la date d'instauration du traitement par une immunothérapie ± chimiothérapie pour le traitement d'un CBNPC métastatique et le décès, toutes causes confondues.
Survie sans progression (SSP)	Le délai entre la date d'administration de la première dose du traitement (encorafenib / binimetinib) et la progression de la maladie évaluée par un comité de revue indépendant (déterminée par RECIST v1.1) ou le décès, toutes causes confondues.	Le délai entre la date d'instauration du traitement par une immunothérapie ± chimiothérapie pour le traitement d'un CBNPC métastatique et la progression de la maladie telle que définie dans la base ESME-CBP (diagnostic d'une progression tumorale régionale ou ganglionnaire, diagnostic d'un nouveau site métastatique, progression d'un site métastatique préalablement diagnostiqué, ou arrêt du traitement pour progression de la maladie) ou le décès, toutes causes confondues.

Il convient de souligner la différence importante dans la définition de la progression, pouvant affecter la robustesse des résultats sur ce critère :

- dans l'étude PHAROS, la progression correspond à une progression radiologique selon les critères RECIST v1.1 ;
- dans la base de données ESME-CBP, la progression est définie comme clinique et/ou radiologique, sans notion d'évaluation selon les critères RECIST v1.1.

Résultats

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe encorafenib / binimetinib et le groupe immunothérapie ± chimiothérapie en termes de survie globale. : HR = 0,69 ([0,397 ; 1,179] ; p = 0,17 ; [NS]).

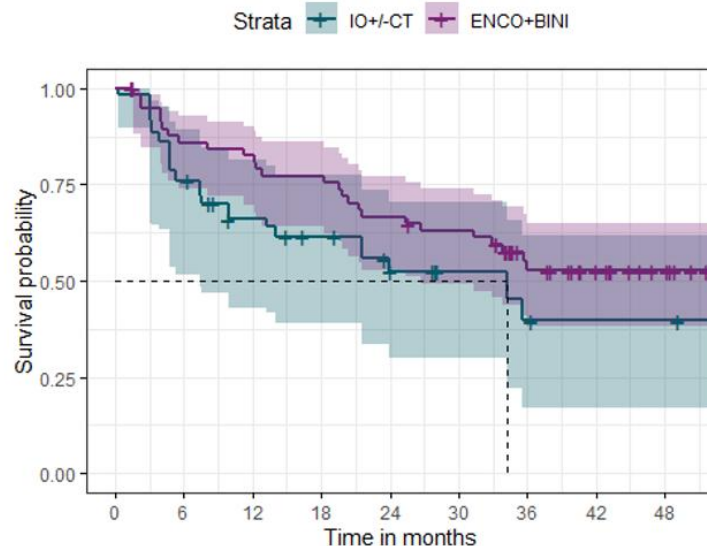


Figure 2. Courbes de Kaplan-Maier de la survie globale - étude ERASME

Les résultats concernant la survie sans progression ne seront pas décrits, au regard de l'arrêt de la séquence hiérarchique.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude PHAROS

Tous les patients (n = 98) ont été exposés à au moins une dose de l'association binimetinib / encorafenib, les données de tolérance décrites ci-après sont celles issues de l'analyse principale du 22 septembre 2022.

La durée médiane d'exposition au traitement a été :

- chez les patients naïfs de traitement de 15,1 mois pour l'encorafenib et 14,4 mois pour le binimetinib ;
- chez les patients précédemment traités de 5,4 mois pour l'encorafenib et le binimetinib.

EI de grade 3 ou 4

Parmi les patients naïfs de traitement, 62,7 % ont présenté un événement indésirable (EI) de grade 3 ou 4, dont 45,8 % ont été considérés liés au traitement. Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été l'anémie (19 %), l'augmentation des lipases (12 %), l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (10 %), l'hyponatrémie (8 %), l'augmentation de l'alanine aminotransférase (7 %), l'hypertension (7 %) et la diarrhée (5 %).

Parmi les patients précédemment traités, 46,2 % ont présenté un EI de grade 3 ou 4, dont 33,3 % ont été considérés liés au traitement. Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été la dyspnée (15 %), l'hyponatrémie (13 %), l'asthénie (8 %), la fatigue (8 %), l'anémie (5 %) et la diarrhée (5 %).

EI graves

Parmi les patients naïfs de traitement, 42,4 % ont présenté un EI grave (EIG), dont 16,9 % ont été considérés liés au traitement. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été la colite (7 %), l'anémie

(5 %), la progression de la maladie (3 %), la progression de la tumeur (3 %), l'hémothorax (3 %), l'œdème périphérique (3 %) et la pneumonie (3 %).

Parmi les patients précédemment traités, 43,6 % ont présenté un EIG, dont 10,3 % ont été considérés liés au traitement. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été la progression de la maladie (10 %), la dyspnée (8 %) et la progression de la tumeur (5 %).

EI conduisant à l'arrêt du traitement

Parmi les patients naïfs de traitement :

- 17 % ont présenté un EI conduisant à l'arrêt définitif de l'encorafenib ;
- 19 % ont présenté un EI conduisant à l'arrêt définitif du binimetinib ;
- 15 % ont présenté un EI conduisant à l'arrêt définitif de l'encorafenib et du binimetinib.

Parmi les patients précédemment traités, 15 % ont présenté un EI conduisant à l'arrêt définitif de l'encorafenib et du binimetinib.

EI ayant conduit au décès

Parmi les patients naïfs de traitement, 1 patient (1,7 %) a présenté un EI ayant conduit au décès, (dont une hémorragie intra-crâniale considérée liée au traitement pour un patient).

Parmi les patients précédemment traités, 1 patient (2,6 %) a présenté un EI ayant conduit au décès, dont aucun n'a été considéré lié au traitement.

EI d'intérêt particulier (EIIP)

Parmi les patients naïfs de traitement, 80 % ont présenté un EEIP pour le binimetinib et 61,0 % pour l'encorafenib, les EIIP les plus fréquemment rapportés ont été :

- les EIIP à l'encorafenib : le rash cutané (27 %), les anomalies du bilan hépatique (23,7 %), la myopathie (19 %), les hémorragies (15 %) et la tachycardie (5,1 %).
- les EIIP au binimetinib : la retinopathie (34 %), le rash cutané (27 %), l'œdème périphérique (24 %), les anomalies du bilan hépatique (24 %), la myopathie (19 %), la variation du taux de protéines musculaires (17 %), les hémorragies (15 %), l'hypertension (14 %), les infections cutanées (10 %) et le dysfonctionnement du ventricule gauche (8 %).

Parmi les patients précédemment traités, 72 % ont présenté un EEIP pour le binimetinib et 49 % pour l'encorafenib, les EIIP les plus fréquemment rapportés ont été :

- les EIIP à l'encorafenib : le rash cutané (20 %), la tachycardie (18 %), les anomalies du bilan hépatique (13 %), la myopathie (13 %) et les hémorragies (10 %).
- les EIIP au binimetinib : la retinopathie (23 %), l'œdème périphérique (23 %), le rash cutané (20 %), le dysfonctionnement du ventricule gauche (15 %), les anomalies du bilan hépatique (13 %), la myopathie (13 %), la variation du taux de protéines musculaires (13 %) et les hémorragies (10 %).

3.3.2 Les données du PGR

Le résumé des risques du PGR de BRAFTOVI (encorafenib) (version 3.0, 05/09/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Néoplasmes cutanés secondaires : carcinome épidermoïde cutané (cuSCC) et nouveau mélanome primitif.
Risques importants potentiels	– Allongement de l'intervalle QT ; – Cancers non cutanés avec mutation RAS ; – Surexposition due à l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants et modérés du CYP450 3A4 ; – Surexposition chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.
Informations manquantes	– Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Le résumé des risques du PGR de MEKTOVI (binimetinib) (version 3.0, 05/09/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Dysfonction ventriculaire gauche ; – Hémorragie ; – Hépatotoxicité.
Risques importants potentiels	– Pneumopathie / Maladie pulmonaire interstitielle.
Informations manquantes	– Aucun.

3.3.3 Les données du PSUR

PSUR de BRAFTOVI (encorafenib)

Les données du PBRER n°9 couvrent la période du 27 juin 2023 au 26 juin 2024. Au total, 4 252 patients ont participé aux essais cliniques impliquant l'encorafenib, parmi lesquels il a été estimé que 3 815 patients ont été exposés à l'encorafenib en monothérapie, en association ou dans le cadre d'un traitement en aveugle. L'exposition cumulée à l'encorafenib a été estimée à 30 849 patients-années de cures de traitement dans le monde, depuis la première mise à disposition commerciale.

Au cours de la période couverte par ce PBRER, 3 signaux ont été nouvellement identifiés et déterminés comme non à risque : les réactions de photosensibilité, le syndrome de lyse tumorale et la lymphohistiocytose hémophagocytaire.

PSUR de MEKTOVI (binimetinib)

Les données du PBRER n°8 couvrent la période du 27 juin 2023 au 26 juin 2024. Au total, 5 287 patients ont participé aux essais cliniques impliquant le binimetinib. L'exposition cumulée au binimetinib a été estimée à 21 253 patients-années cures de traitement dans le monde, depuis la première mise à disposition commerciale.

Au cours de la période couverte par ce PBRER, 2 signaux ont été nouvellement identifiés et déterminés comme non à risque : les réactions de photosensibilité, le syndrome de lyse tumorale.

3.3.4 Les données du RCP

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 25\%$) observés chez les patients traités par encorafenib en association au binimetinib ont été : fatigue, nausées, diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, myopathies / troubles musculaires et arthralgies.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ **Dans l'indication évaluée**

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
OCEANII NCT05195632	Étude de phase II portant sur l'association d'encorafenib et de binimetinib chez des patients chinois mutés BRAFV600E atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules métastatique	Analyse finale prévue en septembre 2026

→ **Dans d'autres indications**

Une étude de phase III (Breakwater, NCT04607432) est en cours, évaluant l'encorafenib associé au cetuximab avec ou sans chimiothérapie dans le traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique muté BRAF V600E.

4. Discussion

En première ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E

La demande de remboursement de l'association de BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib) dans cette indication repose sur les résultats de l'étude PHAROS, de phase 2, non comparative et de l'étude ERASME de comparaison indirecte à un groupe contrôle externe :

- dans l'étude PHAROS, réalisée chez 59 patients, le taux de réponse objective (TRO) évalué par un CRI, critère de jugement principal, a été de 74,6 % (IC95% [61,6 ; 85,0]), dont 15,3 % de réponses complètes et 59,3 % de réponses partielles. Ce TRO est statistiquement supérieur au seuil prédéfini de 39%.
- dans l'étude de comparaison indirecte ERASME, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe encorafenib / binimetinib et le groupe immunothérapie ± chimiothérapie en termes de survie globale, HR = 0,69 ([0,397 ; 1,179] ; p = 0,17 ; [NS]).

Cependant, ces études comportent des limites importantes et leur interprétation doit être réalisée avec prudence :

- l'étude PHAROS est une étude mono-bras, alors que des comparateurs étaient disponibles au moment de son initiation (immunothérapie associée ou non à une chimiothérapie) ;
- l'impossibilité d'interpréter les résultats de survie sans progression et de survie globale du fait du caractère non comparatif de l'étude et du caractère exploratoire des analyses ;

- dans l'étude PHAROS, un taux élevé de censures non liées à des événements pour l'évaluation de la SSP, et donc possiblement informatives : 19 % de censures liées à l'instauration d'une nouvelle ligne de traitement lors de l'analyse principale du 22 septembre 2022 ;
- l'effectif faible de l'étude PHAROS (59 patients) ;
- la robustesse des résultats de l'étude de comparaison indirecte ERASME ne peuvent pas être garanties au regard :
 - des différences potentielles entre les deux groupes (étude PHAROS et patients inclus de la base de données ESME-CBP) en termes d'expression des mutations EGFR, ALK et ROS1, ainsi que de la présentation de métastases cérébrales symptomatiques, en raison des différences dans les critères d'inclusion entre ces deux groupes,
 - de la différence importante dans la définition de la progression dans l'étude PHAROS (progression radiologique selon les critères RECIST v1.1) et dans la base de données ESME-CBP (progression clinique et/ou radiologique, sans notion d'évaluation selon les critères RECIST v1.1), source d'un biais de mesure ou de classification,
 - des déséquilibres résiduels en termes d'âge entre les deux groupes, et des incertitudes quant à l'exhaustivité des facteurs de confusion retenus par le laboratoire, et notamment de l'absence de prise en compte dans le score de propension du niveau d'expression de PD-L1 et de la présence ou non de métastases thoraciques, deux facteurs identifiés comme étant des modificateurs d'effet potentiels et/ou des facteurs pronostiques à partir d'une revue systématique de la littérature, l'ensemble conduisant à une incertitude sur les résultats présentés du fait de biais de confusion résiduels,
 - du faible effectif du groupe contrôle externe (n = 31 avant pondération) conduisant après pondération à une taille d'échantillon effective de ESS = 25,91, exposant à un biais important ,
 - tout en regrettant l'absence de données comparatives en ce qui concerne la tolérance.

Enfin, il convient de noter les éléments suivants :

- à ce jour, la valeur pronostique de la mutation BRAF V600 dans le CBNPC est mal établie ;
- l'absence de données de qualité de vie, celles-ci n'ayant pas été évaluées dans l'étude PHAROS ;
- le profil de tolérance est marqué par :
 - une incidence des événements indésirables (EI) de grade ≥ 3 de 62,7 %,
 - une incidence des EI graves de 42,4 %,
 - une incidence des EI ayant conduit au décès de 1,7 %,
 - et la survenue d'EI d'intérêt particulier chez 80 % des patients pour le binimetinib et 60 % pour l'encorafenib..

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire de l'association de BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib) sur la morbidité, sur la mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré en première ligne de traitement.

En deuxième ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E, après échec d'une immunothérapie et/ou d'une chimiothérapie

La demande de remboursement de l'association de BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib) dans cette indication repose sur les résultats de l'étude PHAROS, de phase 2, non comparative réalisée chez 39 patients précédemment traités par immunothérapie et/ou chimiothérapie, ayant permis de mettre en évidence un TRO évalué par un CRI de 46,2 % (IC95% [30,1 ; 62,8]), dont 10,3 % de réponses complètes et 35,9 % de réponses partielles. Ce TRO est statistiquement supérieur au seuil prédéfini de 20%.

Cependant, cette étude comporte des limites importantes et son interprétation doit être réalisée avec prudence :

- il s'agit d'une étude mono-bras, alors que des comparateurs étaient disponibles au moment de son initiation :
 - immunothérapie associée ou non à une chimiothérapie ;
 - l'association de TAFINLAR (dabrafenib) à MEKINIST (trametinib), dont le mécanisme d'action est identique à celui de l'association de BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib), et disposant d'une AMM au moment de l'initiation de l'étude PHAROS ;
- l'impossibilité d'interpréter les résultats de survie sans progression et de survie globale du fait du caractère non comparatif de l'étude et du caractère exploratoire des analyses ;
- le taux élevé de censures non liées à des événements pour l'évaluation de la SSP, et donc possiblement informatives : 15 % de censures liées à l'instauration d'une nouvelle ligne de traitement et 10 % dues à des retraits de consentement lors de l'analyse principale du 22 septembre 2022 ;
- et l'effectif faible dans l'étude PHAROS (39 patients), source d'incertitude.

Enfin, il convient de noter les éléments suivants :

- à ce jour, la valeur pronostique de la mutation BRAF V600 dans le CBNPC est mal établie ;
- l'absence de données de qualité de vie, celles-ci n'ayant pas été évaluées dans l'étude PHAROS ;
- le profil de tolérance est marqué par :
 - une incidence des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 de 46,2 %,
 - une incidence des EI graves de 43,6 %,
 - une incidence des EI ayant conduit au décès de 2,6 %,
 - et la survenue d'EI d'intérêt particulier chez 72 % des patients pour le binimetinib et 48,7 % pour l'encorafenib.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, en deuxième ligne de traitement et plus, l'impact supplémentaire de l'association de BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib) sur la morbidité est difficile à quantifier, l'impact supplémentaire sur la mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

5.1.1 En première ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E

En l'absence de données comparatives suffisamment robustes versus des comparateurs cliniquement pertinents (chimiothérapie et/ou immunothérapies anti-PD1), la Commission considère que l'association BRAFTOVI (encorafenib) / MEKTOVI (binimetinib) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge en première ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé porteur d'une mutation BRAF V600E.

5.1.2 En deuxième ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E, après échec d'une immunothérapie et/ou d'une chimiothérapie

L'association BRAFTOVI (encorafenib) / MEKTOVI (binimetinib) est une option de traitement de deuxième ligne et plus, après échec d'une chimiothérapie et/ou d'une immunothérapie, chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur de la mutation BRAF V600E, au même titre que l'association TAFINLAR (trametinib) / MEKINIST (dabrafenib).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités, utilisés en deuxième ligne de traitement et plus, après échec d'une chimiothérapie et/ou d'une immunothérapie.

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 En première ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E

- ➔ Le CBNPC est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi, compte tenu :
 - de l'absence de données comparatives suffisamment robustes versus des comparateurs cliniquement pertinents, à savoir la chimiothérapie et/ou l'immunothérapie anti-PD1,
 - de plus, à titre uniquement informatif, de l'absence de différence observée sur la survie globale sur les résultats de la comparaison indirecte,
 - et de la valeur pronostique encore mal établie de la mutation BRAF V600 dans le CBNPC.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques : la chimiothérapie et/ou les immunothérapies anti-PD1.

- L'association BRAFTOVI (encorafenib) / MEKTOVI (binimetinib) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge en première ligne du CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600E.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité, en l'absence de données comparatives suffisamment robustes versus des comparateurs cliniquement pertinents, à savoir la chimiothérapie et/ou l'immunothérapies anti-PD1 ;
 - de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie ;
 - de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins ;

l'association de BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par l'association de BRAFTOVI (encorafenib) 75 mg, gélule, et MEKTOVI (binimetinib) 15 mg et 45 mg, comprimé pelliculé, est insuffisant en première ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de l'association de BRAFTOVI (encorafenib) 75 mg, gélule, et MEKTOVI (binimetinib) 15 mg et 45 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en première ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E et aux posologies de l'AMM.

5.3.2 En deuxième ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E, après échec d'une immunothérapie et/ou d'une chimiothérapie

- Le CBNPC est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Faute de comparaison aux alternatives disponibles et considérant les faiblesses méthodologiques des données fournies et le taux de réponse objective (TRO) de 46,2 % (IC95% [30,1 ; 62,8]) observé chez les patients en deuxième ligne dans l'étude PHAROS, le rapport efficacité/effets indésirables de l'association de BRAFTOVI (encorafenib) / MEKTOVI (binimetinib) est faible chez les patients en deuxième ligne et plus, après échec d'une chimiothérapie et/ou d'une immunothérapie.
- Il s'agit d'une option de traitement de deuxième ligne et plus, après échec d'une chimiothérapie et/ou d'une immunothérapie, chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur de la mutation BRAF V600E.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité ;
 - de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie ;
 - de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins ;

l'association de BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par l'association de BRAFTOVI (encorafenib) 75 mg, gélule, et MEKTOVI (binimetinib) 15 mg et 45 mg, comprimé pelliculé, est faible en deuxième ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E, après échec d'une immunothérapie et/ou d'une chimiothérapie.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de l'association de BRAFTOVI (encorafenib) 75 mg, gélule, et MEKTOVI (binimetinib) 15 mg et 45 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en deuxième ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E après échec d'une immunothérapie et/ou d'une chimiothérapie et aux posologies de l'AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 En première ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E

Sans objet.

5.4.2 En deuxième ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E, après échec d'une immunothérapie et/ou d'une chimiothérapie

Compte tenu :

- des résultats de l'étude PHAROS, de phase 2, non comparative réalisée chez 39 patients, ayant permis de mettre en évidence un TRO évalué par un CRI de 46,2 % (IC95% [30,1 ; 62,8]), dont 10,3 % de réponses complètes et 35,9 % de réponses partielles,
- de l'absence de données comparatives suffisamment robustes permettant d'estimer la quantité d'effet de l'association de BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib), par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents qui étaient pourtant disponibles au moment de l'initiation de l'étude PHAROS :

- l'immunothérapie associée ou non à une chimiothérapie,
- l'association de TAFINLAR (dabrafenib) à MEKINIST (trametinib), dont le mécanisme d'action est identique à celui de l'association de BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib), et disposant d'une AMM au moment de l'initiation de l'étude PHAROS,
- de la valeur pronostique de la mutation BRAF V600 dans le CBNPC mal établie à ce jour,
- de l'absence de données de qualité de vie, celles-ci n'ayant pas été évaluées dans l'étude PHAROS,
- et du profil de tolérance marqué par :
 - une incidence des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 de 46,2 %,
 - une incidence des EI graves de 43,6%,
 - une incidence des EI ayant conduit au décès de 2,6 %,
 - et la survenue d'EI d'intérêt particulier chez 72 % des patients pour le binimetinib et 48,7 % pour l'encorafenib.

la Commission considère que l'association de BRAFTOVI (encorafenib) 75 mg, gélule, et MEKTOVI (binimetinib) 15 mg et 45 mg, comprimé pelliculé, 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 deuxième ligne de traitement et plus, après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie.

5.5 Population cible

5.5.1 En première ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E

Sans objet.

5.5.2 En deuxième ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutation BRAF V600E, après échec d'une immunothérapie et/ou d'une chimiothérapie

La population cible de l'association de BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib) dans cette indication est représentée par les patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600E, en deuxième ligne de traitement, après échec d'une immunothérapie et/ou d'une chimiothérapie.

En France, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon a été estimé en 2023 à 52 777⁵. Les CBNPC représentent 85 % des types histologiques, soit 44 860 patients.

Selon l'étude KBP-2010¹⁶, 67,8 % des patients atteints d'un CBNPC étaient diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique (stade IIIB à IV), soit 30 415 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 métastatique¹¹, soit 5 778 patients. Ainsi, le nombre de patients incidents atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique et potentiellement éligibles à une première ligne de traitement est estimé à 36 193 patients en France.

¹⁶ Locher C, Debieuvre 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 CBNPC, soit entre 724 patients. La mutation BRAF V600E représente environ la moitié des mutations du gène BRAF, soit 362 patients.

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 271 patients éligibles à un traitement de première ligne.

Le nombre de patients ayant un CBNPC avancé avec une mutation BRAF V600E et potentiellement éligibles à une première ligne de traitement est estimée à 271 patients par an, dont la moitié est susceptible de recevoir un traitement de deuxième ligne¹¹. Ainsi, le nombre de patients susceptible de recevoir un traitement en deuxième ligne est estimé à 135 patients par an.

La population cible est estimée à 135 nouveaux patients par an.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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