



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 octobre 2012

***Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 20 juin 2012
a fait l'objet d'une audition le 3 octobre 2012***

**ZELBORAF 240 mg, comprimé pelliculé
B/56 (CIP 2208756)**

ROCHE S.A.S.

vemurafenib (Inhibiteur de la protéine kinase)

Code ATC : L01XE15

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 17 février 2012

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CONTEXTE DE L'EVALUATION

ZELBORAF a fait l'objet d'ATU :

- ATU de cohorte : à la date du 20 février 2012, 623 ATU de cohorte ont été délivrées, dont 372 dans le mélanome métastatique en deuxième ligne et plus, 222 dans le mélanome métastatique en première ligne de traitement et 29 dans le mélanome non résecable.

-

ATU nominative : à la date du 20 février 2012, 16 ATU nominatives ont été accordées, dont 5 dans le mélanome métastatique porteur d'une mutation BRAF V600K, 3 dans le mélanome de stade IIIc porteur d'une mutation BRAF V600K, et 1 dans le mélanome métastatique porteur d'une mutation BRAF V600R.

2 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

2.1. Principe actif

Vemurafenib

2.2. Indication

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

2.3. Posologie

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

Avant le début du traitement par le vemurafenib, la présence de la mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé.

La dose recommandée de vemurafenib est de 960 mg (soit 4 comprimés à 240 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 1920 mg). La première dose doit être prise le matin et la seconde le soir environ 12 heures plus tard. Chaque dose doit être prise de la même manière matin et soir, soit toujours au cours d'un repas, soit toujours en dehors d'un repas.

Durée du traitement :

Le traitement par le vemurafenib doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. »

Détermination du statut mutationnel BRAF

L'examen diagnostique compagnon de ZELBORAF/vemurafenib qui consiste à déterminer sur un prélèvement riche en cellules cancéreuses si le gène BRAF codant pour une protéine kinase située en aval de la voie de signalisation de l'EGRF (*Epidermal Growth Factor Receptor*) est muté ou non, fait actuellement l'objet en France d'une prise en charge par le système de santé *via* sa réalisation au sein des 28 Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers financées par l'Institut National du Cancer (INCa) et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS). Il en existe une par région environ et elles ont : « pour vocation de réaliser les tests moléculaires innovants pour l'ensemble des patients de la région, quel que soit l'établissement où ils sont pris en charge ». Le besoin que représente

cet examen est donc actuellement couvert par les plateformes sans perte de chance par le patient. Ce n'est pas la modalité d'inscription à la liste des actes et prestations définie à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale (c'est-à-dire les nomenclatures d'actes remboursés par l'assurance maladie), qui assure sa prise en charge financière. A terme, l'inscription de cet examen à la liste des actes et prestations est possible, elle nécessitera au préalable son évaluation par la HAS.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2011

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Antinéoplasiques
L01X	Autres agents antinéoplasiques
L01XE	Inhibiteurs de la tyrosine kinase
L01XE15	Vemurafenib

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison :

Néant

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres moyens thérapeutiques utilisés dans le traitement des mélanomes cutanés :

1. Chimiothérapies :

- BICNU (carmustine),
- DETICENE (dacarbazine) et génériques,
- MUPHORAN (fotemustine),
- BELUSTINE (lomustine),

2. Immunothérapies :

ROFERON (interféron alpha-2a)
PROLEUKIN (aldesleukin)

3. Anticorps monoclonal :

YERVOY (Ipilimumab)

« YERVOY est indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patient adultes ayant déjà reçu un traitement ».

SMR important / ASMR IV dans la stratégie thérapeutique (avis de la CT du 14 décembre 2011)

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte trois études :

- une étude de phase I (PLX06-02) de recherche de dose qui ne sera pas détaillée dans ce document.
 - une étude de phase II en deuxième ligne de traitement et plus (NP22657 nommée aussi BRIM-2)
 - une étude de phase III pivot (NO25026 [BRIM-3]) en première ligne de traitement.
- Les résultats de ces deux études sont présentés ci-après.

4.1. Efficacité

A/ en première ligne de traitement

Etude NO25026 (BRIM-3)

Etude ouverte randomisée ayant comparé le vemurafenib (ZELBORAF) à la dacarbazine chez des patients atteints d'un mélanome de stade IIIc non résecable ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600, en première ligne de traitement.

Les traitements à l'étude :

- le vemurafenib était administré par voie orale, selon un schéma posologique de 960 mg deux fois par jour, soit 4 comprimés matin et soir, soit une dose journalière totale de 1 920 mg.
- la dacarbazine était administrée par voie intraveineuse à une posologie de 1 000 mg/m² pendant 60 minutes au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines.

Les deux traitements étaient administrés jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité jugée inacceptable par l'investigateur.

Objectif principal de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité du vemurafenib comparativement à celle de la dacarbazine en termes de survie globale et de survie sans progression chez des patients atteints d'un mélanome métastatique de stade IIIc non résecable ou métastatique porteur de la mutation BRAF V600 détectée par le test de mutation COBAS 4800 BRAF mutation V600, en première ligne de traitement.

Co-critères principaux de jugement :

- survie globale : définie comme le temps entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause. Les patients sans événement à la date de l'analyse étaient censurés à la date de dernières nouvelles. Les patients sans évaluation tumorale post-inclusion étaient censurés à la date de randomisation ;
- survie sans progression : définie comme le temps entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause. Les patients sans événement (décès ou progression) à la date d'analyse étaient censurés à la date de dernière évaluation tumorale. Les patients sans évaluation post-inclusion étaient censurés à la date de randomisation.

Méthode :

Une analyse intermédiaire de la survie globale était prévue après la survenue de 98 événements (décès). Une seule analyse était prévue pour le critère survie sans progression. Sa réalisation était prévue au moment de l'analyse intermédiaire de la survie globale.

Afin de maintenir un seuil du risque alpha à 0,05, le seuil statistique requis pour la différence en termes de survie globale a été de 0,045 et de 0,005 pour la survie sans progression.

Critères secondaires :

- taux de meilleure réponse globale évaluée par les investigateurs : un patient était défini comme répondeur s'il présentait une réponse complète ou partielle¹ confirmée selon les critères RECIST version 1.1. Les patients évaluable n'ayant pas rempli ces critères ont été considérés comme non-répondeurs, tout comme les patients n'ayant pas reçu de traitement ou dont l'évaluation post-inclusion n'a pas été réalisée ;
- durée de la réponse : évaluée chez les patients ayant satisfait au critère de meilleure réponse globale confirmée et définie comme le temps entre la première réponse complète ou partielle et la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause. Les patients sans événement de progression et en vie à la date d'analyse étaient censurés à la date de dernière évaluation tumorale ;
- délai de la réponse : évalué chez les patients ayant satisfait au critère de meilleure réponse globale confirmée et défini comme le temps entre la randomisation et la première réponse ;
- tolérance

Parmi les critères d'inclusion :

- âge de 18 ans ou plus ;
- mélanome métastatique non prétraité confirmé par histologie (stade IIIc non résécable confirmé par un onco-chirurgien ou de stade IV selon les critères de l'AJCC) ;
- patient(e)s naïfs de traitements ;
- mélanome porteur d'une mutation V600 du BRAF détectée par le test COBAS 4800 BRAF mutation V600 ;
- statut de performance ECOG de 0 ou 1 ;
- fonctions hématologique, hépatique et rénale correctes ;
- espérance de vie > 3 mois.

Parmi les critères de non inclusion :

- lésions actives du système nerveux central à moins qu'elles n'aient été définitivement traitées depuis plus de 3 mois sans progression et sans qu'il ne soit nécessaire d'avoir recours à un traitement par glucocorticoïde ;
- intervalle QTc moyen \geq 450 msec à l'ECG.

Résultats :

Un total de 675 patients a été randomisé (337 patients dans le groupe vemurafenib et 338 dans le groupe dacarbazine). L'âge médian était de 56 ans dans le groupe vemurafenib et de 52,5 ans dans le groupe dacarbazine. Le statut de performance ECOG était similaire dans les deux groupes, de 0 chez 68% des patients et de 1 chez 32% des patients.

Le stade métastatique a représenté 95% des cas. La proportion de patients présentant un taux sérique de LDH élevé, facteur de mauvais pronostic, était similaire dans les deux groupes de traitements (42%).

Les données d'efficacité sont issues d'une analyse intermédiaire (au 30 décembre 2010) prévue au protocole portant sur la survie globale. A cette date d'analyse, le nombre d'événements requis (187 événements) pour l'analyse finale de la survie sans progression était atteint.

A cette date, le suivi médian était de 3,75 mois [0,3 ; 10,8] dans le groupe vemurafenib et de 2,33 mois [<0,1 ; 10,3] dans le groupe dacarbazine.

¹ Réponse complète : disparition de toutes les lésions cibles, confirmée par un nouvel examen réalisé à quatre semaines (rémission) ;

Réponse partielle : diminution d'au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres, confirmée par un nouvel examen réalisé à quatre semaines.

a/ Co-Critère principal de jugement : survie globale

Tableau 1 : Résultats d'efficacité de l'étude pivot sur le co-critère primaire survie globale, population ITT, analyse intermédiaire (environ 3 mois de suivi)

	vemurafenib (n= 336*)	dacarbazine (n= 336*)
Suivi médian (mois)	3,75	2,33
Nombre de décès	43	75
Médiane de survie globale ² [IC 95%]	9,23 [8,05 ; non atteinte]	7,75 [6,28 ; 10,28]
Hazard Ratio [IC 95%] p test du Log-rank	0,37 [0,26; 0,55] <0,0001	

* La population d'analyse pour la survie globale était définie comme la population ITT randomisée au moins 15 jours avant la date de cut-off

Lors de l'analyse principale, la médiane de survie globale dans le groupe vemurafenib a été estimée à 9,23 IC 95% [8,05 ; non atteinte] mois versus 7,75 IC 95% [6,28 ; 10,28] dans le groupe dacarbazine, soit un gain absolu de 1,48 mois en faveur de vemurafenib. Ce résultat est vraisemblablement surestimé compte tenu de l'arrêt de l'essai lors d'une analyse intermédiaire.

Une analyse de la survie globale avec un suivi de 9 mois supplémentaires non prévue au protocole (au 03 octobre 2011) a montré une médiane de survie globale estimée à 13,2 IC 95% [12,0 ; 15,0] mois dans le groupe vemurafenib versus 9,6 IC 95% [7,9 ; 11,8] dans le groupe dacarbazine, soit un gain absolu de 3,6 mois en faveur de vemurafenib.

Tableau 2 : Survie globale chez des patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation V600 non préalablement traités en fonction de la date de recueil des données (N=338 dacarbazine, N=337 vemurafenib)

Date de recueil des données	Traitement	Nombre de décès (%)	Hazard Ratio (IC 95%)	Nombre de patients ayant bénéficié du « cross over » (%)
30 décembre 2010	dacarbazine	75 (22)	0,37 (0,26 - 0,55)	0 (non applicable)
	vemurafenib	43 (13)		
31 mars 2011	dacarbazine	122 (36)	0,44 (0,33 – 0,59) ^(g)	50 (15%)
	vemurafenib	78 (23)		
3 octobre 2011	dacarbazine	175 (52)	0,62 (0,49 – 0,77) ^(g)	81 (24%)
	vemurafenib	159 (47)		

(g) Résultats censurés au moment du « cross over »

² Le résultat disponible provient d'une estimation à partir de la courbe Kaplan-Meier et non pas d'une observation.

Résultats non censurés au moment du « cross-over » : 31 mars : HR (IC 95%) = 0,47 (0,35 – 0,62) ; 3 octobre : HR (IC 95%) = 0,67 (0,54 – 0,84)

b/ Co-Critère principal de jugement : survie sans progression

A la date de l'analyse finale de la survie sans progression, un total de 286 patients a présenté un événement (progression de la maladie ou décès) : 104 patients dans le groupe vemurafenib versus 182 patients dans le groupe dacarbazine.

La médiane de survie sans progression a été de 5,32 [4,86 ; 6,57] mois dans le groupe vemurafenib versus 1,61 [1,58 ; 1,74] mois dans le groupe dacarbazine ($p < 0,0001$), soit un gain absolu de 3,71 mois en faveur de vemurafenib.

Résultats sur les critères secondaires :

- pourcentage de meilleure réponse globale

Le pourcentage de meilleure réponse globale (réponse complète ou réponse partielle) a été de 48,4% (dont 47,5% de réponses partielles) dans le groupe vemurafenib versus 5,5% de réponse uniquement partielle dans le groupe dacarbazine, $p < 0,0001$.

Le pourcentage de patients ayant une maladie stable a été de 37% dans le groupe vemurafenib versus 24,1% dans le groupe dacarbazine.

- délai de réponse

Le délai médian de la réponse a été de 1,45 mois dans le groupe vemurafenib versus 2,72 mois dans le groupe dacarbazine.

- durée de la réponse

L'estimation de la durée médiane de réponse a été de 5,49 mois dans le groupe vemurafenib et non atteinte dans le groupe dacarbazine.

La qualité de vie n'a pas fait l'objet d'une évaluation prospective et les données exploratoires rapportées dans le dossier ne permettent pas de tirer de conclusion.

B/ En seconde ligne et plus de traitement du mélanome

Une étude NP22657 (BRIM 2) de phase II non comparative a inclus 132 patients atteints d'un mélanome métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 et ayant reçu au moins un traitement préalable.

Le critère de jugement principal de l'étude était le pourcentage de réponse globale (réponse complète ou partielle)

Parmi les critères secondaires :

- la durée de la réponse définie comme le temps entre la première réponse confirmée (réponse partielle ou complète) et la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause ;

- le délai de réponse défini comme le temps entre la première prise de traitement et la première documentation d'une réponse confirmée (réponse complète ou partielle)

- la survie sans progression définie comme le temps entre la première prise de traitement et la première documentation de progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause ;

- la survie globale définie comme le temps entre la première prise de traitement et le décès quelle qu'en soit la cause ;

- la tolérance

Résultats :

L'âge médian était de 52 ans et 19% d'entre eux étaient âgés de plus de 65 ans. Les patients étaient majoritairement de sexe masculin (61%), caucasiens (99%) et 61% d'entre eux étaient à un stade M1c (mauvais pronostic). La moitié des patients (51%) était en échec d'une première ligne de traitement et 49% étaient en échec à au moins deux traitements préalables (27% en échec après deux lignes de traitement et 22% en échec après 3 lignes de traitement et plus). Une proportion de 39,4% des patients a été préalablement traitée par l'interleukine-2 et 5,3% par l'ipilimumab ou le tremelimumab, anticorps mono-clonaux anti-CTLA4.

Lors de l'analyse principale réalisée avec un suivi médian de 6,87 mois, le pourcentage de réponse globale (critère principal) a été de 52 % (69/132).

La médiane de survie sans progression a été de 6,1 mois. La médiane de survie globale n'était pas atteinte à cette date d'analyse.

Une analyse réalisée avec suivi médian de 12,9 mois a montré un pourcentage de réponse similaire à celui observé lors de l'analyse principal (53%) et une médiane de survie globale de 15,9 mois.

4.2. Effets indésirables

Dans l'étude pivot, les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 6% des patients du groupe vemurafenib versus 4% des patients du groupe dacarbazine.

Une réduction ou une interruption de dose pour cause d'événements indésirables a concerné 38% (n=129) des patients du groupe vemurafenib versus 9% (n=25) des patients du groupe dacarbazine.

Les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe vemurafenib (incidence \geq 30%) ont été des arthralgies (49%), une fatigue (33%), des éruptions cutanées (36%), des réactions de photosensibilité (30%), des nausées (30%), une alopecie (35%). Chacun de ces événements a été noté avec une fréquence \leq 4% dans le groupe dacarbazine.

Les carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés chez 40 patients (12%) dans le groupe vemurafenib et un patient dans le groupe dacarbazine.

Dans l'étude de phase II, les carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés chez 32 patients (24,2%).

4.3. Conclusion

L'évaluation de l'apport thérapeutique de ZELBORAF (vemurafenib) en première ligne de traitement du mélanome est issue d'une étude ouverte randomisée ayant comparé vemurafenib à la dacarbazine chez 675 patients atteints d'un mélanome de stade IIIc non résecable ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600, non prétraités.

La survie globale et la survie sans progression étaient les co-critères principaux de jugement.

Les données d'efficacité présentées dans ce dossier sont issues d'une analyse intermédiaire de la survie globale prévue au protocole. A cette date, le nombre d'événements requis pour la réalisation l'analyse finale de la survie sans progression était atteint.

La médiane de survie globale dans le groupe vemurafenib a été estimée à 9,23 [8,05 ; non atteinte] mois versus 7,75 [6,28 ; 10,28] mois dans le groupe dacarbazine, soit un gain absolu de 1,48 mois.

L'analyse de la survie globale avec un suivi de 9 mois supplémentaires (non prévue au protocole) a montré :

- une médiane de survie globale de 13,2 [12,0 ; 15,0] mois dans le groupe vemurafenib versus 9,6 mois [7,9 ; 11,8] dans le groupe dacarbazine, soit un gain absolu de 3,6 mois.

La médiane de survie sans progression a été de 5,32 [4,86 ; 6,57] mois dans le groupe vemurafenib versus 1,61 [1,58 ; 1,74] mois dans le groupe dacarbazine ($p < 0,0001$), soit un gain absolu de 3,71 mois en faveur de vemurafenib.

Le pourcentage de réponse globale (réponse complète ou réponse partielle) a été de 48,4% (dont 47,5% de réponses partielles) dans le groupe vemurafenib versus 5,5% de réponse uniquement partielle dans le groupe dacarbazine, $p < 0,0001$.

Le pourcentage de patients ayant une maladie stable a été de 37% dans le groupe vemurafenib versus 24,1% dans le groupe dacarbazine.

Dans le cadre de son utilisation en seconde ligne et plus, les données d'efficacité et de tolérance du vemurafenib sont issues d'une étude de phase II non comparative. Elle a inclus 132 patients atteints d'un mélanome métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 et ayant reçu au moins un traitement préalable.

Lors de l'analyse principale réalisée avec un suivi médian de 6,87 mois, le pourcentage de réponse globale (critère principal) a été de 52 % (69/132).

La médiane de survie sans progression a été de 6,1 mois et la médiane de survie globale n'était pas atteinte à cette date d'analyse.

Une analyse réalisée avec suivi médian de 12,9 mois a montré une médiane de survie globale de 15,9 mois.

Les données de tolérance sont limitées du fait d'un suivi court notamment de l'étude pivot (durée médiane de traitement d'environ 3 mois). Des carcinomes épidermoïdes cutanés (environ 20%) ont été rapportés sous traitement par vemurafenib. Les autres événements classés comme plus fréquents (incidence $\geq 30\%$) ont été principalement des arthralgies, des réactions de photosensibilité, des nausées et une alopecie.

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. 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 moyen ;
Il s'agit d'un traitement de première ou de deuxième intention ;

Intérêt de santé publique attendu :

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 absolu de médiane de survie globale et de survie sans progression), l'impact de ZELBORAF sur la morbi-mortalité est considéré comme modéré. Un impact négatif sur la qualité de vie ne peut être écarté du fait notamment des problèmes de tolérance rencontrés.

Aussi, la spécialité ZELBORAF 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 ZELBORAF dans cette indication.

Les alternatives médicamenteuses sont peu nombreuses à ce stade de la maladie.

En conséquence, le service médical rendu par ZELBORAF dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique et porteur d'une mutation BRAF V600 est important.

5.2. Amélioration du service médical rendu

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.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les mélanomes métastatiques sont associés à un pronostic défavorable (médiane de survie de 7 mois).

Différentes chimiothérapies standards sont utilisées en pratique : dacarbazine, fotémustine, temozolomide, hautes doses d'IL-2, paclitaxel (hors AMM) en association ou non avec le cisplatine ou le carboplatine (hors AMM), avec des taux de réponses modestes de l'ordre de 20% et des taux de rémissions complètes de moins de 5%.

Chez les patients avec mélanomes de stade IV :

- métastatique limité (résécable) : la résection chirurgicale des métastases est recommandée ; lors de résection incomplète, l'utilisation des traitements des métastases disséminées (décrits ci-après) peut être proposée.
- métastatique disséminé (non résécable) : le traitement est conditionné par la présence ou l'absence de métastases cérébrales.
 - Chez les patients sans métastase cérébrale : la dacarbazine, la fotémustine, le témozolomide et l'interleukine à fortes doses peuvent être utilisés. Les associations de chimiothérapie seules (dacarbazine ou temozolomide avec cisplatine) ou associées à une cytokine (IL-2 ou interféron alfa) ou des chimiothérapies à base de paclitaxel (en association ou non avec du cisplatine ou du carboplatine) peuvent également être proposées.
 - Chez les patients avec métastases cérébrales : la chimiothérapie peut être associée aux corticoïdes et à la radiothérapie.

Selon les experts, 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^{3,4}) ; en cas de mutation, le choix du traitement passe alors par une thérapie ciblée représentée aujourd'hui par le vemurafenib.

Les récurrences de mélanomes sont résistantes à la plupart des thérapeutiques classiques notamment la dacarbazine ou les cytokines. Récemment, l'ipilimumab a obtenu une AMM dans le traitement du mélanome au stade avancé en échec à au moins une ligne de traitement par chimiothérapie. Compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique, son utilisation semble être réservée à des patients dont la tumeur ne présente pas de mutation B-RAF.

5.4. Population cible

La population cible du vemurafenib (ZELBORAF) est représentée par les patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600, non prétraités ou en seconde ligne et plus.

Deux sous-groupes constituent la population de première ligne :

- les patients diagnostiqués d'emblée à un stade IIIc non résécable ou métastatique (IV)
Selon les projections de l'InVS pour l'année 2011, le nombre de nouveaux cas de mélanome en France est estimé à 9 784 patients.
Des données françaises indiquent que 1,5% des patients diagnostiqués pour un mélanome sont d'emblée au stade métastatique (stade IV)⁵. On peut ainsi estimer la population incidente de patients atteints d'un mélanome diagnostiqué d'emblée au stade métastatique à 147 patients.
- les patients diagnostiqués à un stade localisé et qui évolueront vers un stade non résécable ou métastatique représente 20% des cas⁶, soit 1 927 patients.

Au total, le nombre de patients atteints d'un mélanome métastatique est de 2 074.

Le ratio entre le stade III non résécable et le stade IV n'est pas connu. Il est estimé à 10,6% sur la base de l'étude MELODY (l'échantillon à l'inclusion de l'étude MELODY comprenait 195 patients de stade IV et 23 patients de stade III non résécable⁷) et de 11,3% à partir des données ATU du vemurafenib (au 20 février 2012, 29 patients avaient un mélanome au stade IIIc non résécable et 222 à un stade IV en 1^{ère} ligne de traitement).

³ Keith T. et al. Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2010; 363:809-19

⁴ Programme INCa pour la détection prospective des biomarqueurs émergents dans le cancer du poumon, le cancer colorectal et le mélanome : une nouvelle approche pour un accès rapide aux thérapies ciblées. INCA juin 2010.

⁵ Binder-Foucard F, Olteanu S, Levrat F, et al. Incidence and prevalence of cutaneous melanoma in France: a population based study from eight cancer registries. Abstract ISPOR 2009. Value in Health 2009, Vol. 12, Issue 7, Page A261, PCN28

⁶ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report For Yervoy (ipilimumab) – EMA 19 May 2011. Procedure No.: EMEA/H/C/002213.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002213/WC500109302.pdf

⁷ Avis de la Commission de la Transparence de YERVOY (ipilimumab) en date du 14 décembre 2011.

Au total le nombre de nouveaux patients par an atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique est estimé à 2 320 patients.

Une mutation BRAF V600 est présente dans 40 à 60% (taux médian de 50%) des mélanomes avancés.

La population cible du vemurafenib (ZELBORAF) dans le traitement de première ligne du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 est estimée à 1 200 patients par an.

En deuxième ligne et plus de traitement, la population de ZELBORAF est composée des patients atteints d'un mélanome métastatique porteur de la mutation BRAF V600, et qui n'ont pas reçu ZELBORAF en 1ère ligne de traitement.

Cette population peut être considérée comme faible compte tenu :

- d'une part, de la modification de la stratégie de prise en charge orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de la mutation B-RAF
- et d'autre part, d'une utilisation, depuis plus d'un an, du vemurafenib dans le cadre d'ATU en seconde ligne de traitement et plus.

5.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

5.5.1. Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

5.5.2. Taux de remboursement : 100%