

## **COTELLIC<sup>MC</sup>, MEKINIST<sup>MC</sup>, TAFINLAR<sup>MC</sup> ET ZELBORAF<sup>MC</sup> – Mélanome non résecable ou métastatique**

**Avis transmis à la ministre en février 2019**

**Marque de commerce :** Cotellic  
**Dénomination commune :** Cobimétinib  
**Fabricant :** Roche

**Marque de commerce :** Mekinist  
**Dénomination commune :** Tramétinib  
**Fabricant :** Novartis

**Marque de commerce :** Tafinlar  
**Dénomination commune :** Dabrafénib (mésylate de)  
**Fabricant :** Novartis

**Marque de commerce :** Zelboraf  
**Dénomination commune :** Vémurafénib  
**Fabricant :** Roche

### **Modification d'une indication reconnue – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de modifier les indications reconnues de Cotellic<sup>MC</sup>, Mekinist<sup>MC</sup>, Tafinlar<sup>MC</sup> et Zelboraf<sup>MC</sup>, sur les listes des médicaments pour le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique, si la condition suivante est respectée.

#### **Condition**

- Ajout d'une indication reconnue pour le paiement à Tafinlar<sup>MC</sup> et à Mekinist<sup>MC</sup> sur les listes pour le traitement adjuvant du mélanome.

#### **Indication reconnue pour le paiement du cobimétinib**

- ◆ en association avec le vémurafénib, pour le traitement de première intention ou de deuxième intention à la suite d'un échec à une chimiothérapie cytotoxique ou à une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le CTLA-4, d'un mélanome non résecable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique.

**Il est à noter que le cobimétinib, en association avec le vémurafénib, n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un traitement associant un inhibiteur BRAF et un inhibiteur MEK, s'il a été administré pour le traitement d'un mélanome.**

#### **Indication reconnue pour le paiement du dabrafénib**

- ◆ en association avec le tramétinib, pour le traitement de première intention ou de deuxième intention à la suite d'un échec à une chimiothérapie cytotoxique ou à une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le CTLA-4, d'un mélanome non résecable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique.

**Il est à noter que le dabrafénib, en association avec le tramétinib, n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un traitement associant un inhibiteur BRAF et un inhibiteur MEK, s'il a été administré pour le traitement d'un mélanome.**

#### **Indication reconnue pour le paiement du tramétinib**

- ◆ en association avec le dabrafénib, pour le traitement de première intention ou de deuxième intention à la suite d'un échec à une chimiothérapie cytotoxique ou à une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le CTLA-4, d'un mélanome non résecable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique.

**Il est à noter que le tramétinib, en association avec le dabrafénib, n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un traitement associant un inhibiteur BRAF et un inhibiteur MEK, s'il a été administré pour le traitement d'un mélanome.**

#### **Indication reconnue pour le paiement du vémurafénib :**

- ◆ en association avec le cobimétinib, pour le traitement de première intention ou de deuxième intention à la suite d'un échec à une chimiothérapie cytotoxique ou à une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le CTLA-4, d'un mélanome non résecable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique.

**Il est à noter que le vémurafénib, en association avec le cobimétinib, n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un traitement associant un inhibiteur BRAF et un inhibiteur MEK, s'il a été administré pour le traitement d'un mélanome.**

## Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le dabrafénib et le vémurafénib sont des inhibiteurs de la kinase BRAF (*rapidly accelerated fibrosarcoma B*) qui exprime la mutation V600. Le cobimétinib et le tramétinib sont des inhibiteurs des kinases MEK1 et MEK2 (*mitogen-activated extracellular signal-regulated kinases 1 et 2*). L'association de ces deux classes de médicaments inhibe à deux niveaux différents la prolifération des cellules cancéreuses et stimule leur apoptose en empêchant l'activation constitutive de la voie de signalisation intracellulaire MAPK (*mitogen-activated protein kinases*), causée par la mutation V600.

Les associations dabrafénib/tramétinib et cobimétinib/vémurafénib sont indiquées pour le traitement d'un mélanome avancé non résecable ou métastatique exprimant une mutation V600 du gène *BRAF*. Les médicaments de ces associations sont d'ailleurs inscrits aux listes à la section des médicaments d'exception pour cette condition. Cette réévaluation des indications de paiement du cobimétinib, du dabrafénib, du tramétinib et du vémurafénib est réalisée à l'initiative de l'INESSS afin d'assurer la cohérence avec les recommandations émises pour le dabrafénib (Tafinlar<sup>MC</sup>) et le tramétinib (Mekinist<sup>MC</sup>) pour le traitement adjuvant du mélanome résecable ([INESSS 2019](#)).

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Actuellement, il n'existe pas de données probantes permettant d'étayer l'efficacité et l'innocuité d'une thérapie associant un inhibiteur BRAF et un inhibiteur MEK pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique qui ont reçu l'association dabrafénib/tramétinib en traitement adjuvant d'un mélanome complètement résecué. Faute de preuve d'efficacité en cas d'administration séquentielle, l'INESSS juge qu'il serait raisonnable d'envisager qu'un traitement subséquent avec une association anti-BRAF/anti-MEK pourrait procurer un bénéfice clinique au stade avancé non résecable ou métastatique si la tumeur a bien répondu à un traitement adjuvant ciblant cette voie de signalisation intracellulaire. Par contre, lorsqu'un échec survient lors du traitement adjuvant, rien ne laisse présager qu'un traitement associant un anti-BRAF et un anti-MEK pourrait être efficace. Par conséquent, l'INESSS considère qu'il s'avère pertinent de modifier les indications reconnues des associations dabrafénib/tramétinib et cobimétinib/vémurafénib afin de restreindre leur usage à la suite d'un échec de l'association dabrafénib/tramétinib. Dans ce contexte, l'échec est défini par la survenue d'une récurrence de la maladie pendant la période de traitement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## **JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Du point de vue pharmacoéconomique, le changement proposé des indications reconnues de ces produits n'entraîne pas de modification des conclusions des analyses appréciées antérieurement.

## **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

En ce qui concerne l'impact budgétaire net, les conséquences de cette modification des indications reconnues pour le paiement ont déjà été estimées lors de l'évaluation de l'association dabrafénib/tramétinib pour le traitement adjuvant du mélanome avancé ([INESSS 2019](#)).

## **CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI**

Il est recommandé à la ministre de modifier les indications reconnues de Tafinlar<sup>MC</sup> et de Mekinist<sup>MC</sup> ainsi que de Cotellic<sup>MC</sup> et de Zelboraf<sup>MC</sup> pour le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La révision des indications reconnues pour le paiement permet d'assurer une cohérence avec les recommandations émises pour l'association dabrafénib/tramétinib dans les présents travaux.
- Aucune donnée probante n'est disponible pour étayer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement associant un inhibiteur BRAF et un inhibiteur MEK à la suite d'un échec avec l'association dabrafénib/tramétinib.
- Ce changement n'entraînerait pas de modification des constats pharmacoéconomiques antérieurs et son incidence budgétaire a été considérée lors de l'évaluation de l'association dabrafénib/tramétinib pour le traitement adjuvant du mélanome avancé.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).