

## FICHE BON USAGE DU MÉDICAMENT

# TRAITEMENTS DU MÉLANOME AVANCÉ

Stratégies thérapeutiques en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne des mélanomes de stade III inopérables ou IV en fonction du statut mutationnel BRAF V600

## SYNTHÈSE

Cette fiche BUM a été élaborée dans les suites de la mise à jour en novembre 2017 des recommandations de la Société française de dermatologie (SFD) labellisées par l'Institut national du cancer (INCa) relatives aux stratégies médicamenteuses de traitement du mélanome cutané métastatique, et propose une synthèse des **traitements systémiques recommandés en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne du mélanome non résecable ou métastatique (stade IIIC, IV).**

**La recherche d'une mutation de BRAF V600 est un préalable à toute décision thérapeutique.** La technique de référence consiste en un **génotypage des échantillons tumoraux** (biopsie d'une métastase accessible ou par défaut, ganglions du curage ou tumeur primitive) qui seront analysés selon le programme d'assurance qualité des **28 plateformes de génétique moléculaire** mises en place par l'INCa.

Le dossier de chaque patient atteint d'un mélanome de stade III inopérable ou IV doit être **systématiquement discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).**

Le tableau page suivante résume les stratégies de traitement de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne du mélanome avancé de stade III inopérable et IV.

### RÉDACTION ET COORDINATION

**Dr Muriel DAHAN**  
Directrice des Recommandations et du médicament, INCa

**Sophie NEGELLEN**  
Responsable du Département médicament, INCa

**Marianne DUPERRAY**  
Responsable du Département Bonnes pratiques, INCa

**Ghislain GROSJEAN**  
Responsable de projets, Département médicament, INCa

**TABLEAU 1**  
**TRAITEMENTS RECOMMANDÉS EN 1<sup>ÈRE</sup> ET 2<sup>ÈME</sup> LIGNE DU MÉLANOME DE STADE III C ET IV**

	Tumeur BRAF V600 sauvage	Tumeur BRAF V600 muté
<b>1<sup>ÈRE</sup> LIGNE DE TRAITEMENT</b>	<b>Traitement systémique hors métastase cérébrale</b>	
	Un <b>anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) est recommandé</b> [NP A]. L'association nivolumab-ipilimumab peut être proposée aux patients en bon état général, sans métastase cérébrale active ni comorbidités notables [voir page 4].	Une <b>association anti-BRAF/anti-MEK</b> (vemurafenib/cobimetinib OU dabrafenib/trametinib) <b>est recommandée</b> [NP A].  En cas de maladie d'évolution lente et de masse tumorale limitée, un anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) peut-être proposé [Avis d'experts].
	<b>En cas de métastase cérébrale unique ou peu nombreuses (&lt;5)</b>	
	<b>Un traitement local « destructeur » (chirurgie ou stéréotaxie) est à privilégier</b>	
	<i>Si le traitement local est incomplet :</i> Ajout d'un <b>anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) à privilégier</b> [NP D]	<i>Si le traitement local est incomplet :</i> Ajout d'une <b>bithérapie ciblée (association anti-BRAF/anti-MEK) à privilégier</b> [NP B2].
	<b>En cas de métastases cérébrales multiples (+/- métastases extra-cérébrales)</b>	
Un <b>anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) est à privilégier</b> [NP D].	Une <b>association anti-BRAF/anti-MEK</b> (vemurafenib/cobimetinib OU dabrafenib/trametinib) <b>est à privilégier</b> [NP B2].	
<b>2<sup>ÈME</sup> LIGNE DE TRAITEMENT</b>	<b>Traitement systémique hors métastase cérébrale</b>	
	L' <b>ipilimumab</b> (anti-CTLA-4) <b>est recommandé</b> [NP B2].	Un <b>anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) est recommandé</b> aux posologies de l'AMM [NP C]. Si le traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne était un anti-PD-1, une combinaison anti-BRAF/anti-MEK sera proposée.
	<b>En cas de métastase cérébrale unique ou multiple</b>	
Situations palliatives et/ou symptomatiques : Prise en soins globale : soins palliatifs, radiothérapie pan-encéphalique à discuter.		
NP : niveau de preuve		
<b>Les traitements cités doivent être prescrits en respectant les recommandations posologiques validées dans les RCP d'AMM.</b>		

## NIVEAUX DE PREUVE DES RECOMMANDATIONS : DÉFINITIONS

### Niveau de preuve A [NPA]

Il existe un (des) méta-analyse(s) de bonne qualité ou plusieurs essais randomisés de bonne qualité dont les résultats sont cohérents. De nouvelles données ne changeront très probablement pas la confiance en l'effet estimé.

### Niveau de preuve B [NPB]

Il existe des preuves de qualité correcte (essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2) avec des résultats dans l'ensemble cohérents. De nouvelles données peuvent avoir un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et peuvent changer l'estimation.

### Niveau de preuve C [NPC]

Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique et/ou les résultats des essais ne sont pas toujours cohérents entre eux. De nouvelles données auront très probablement un impact important sur la confiance dans l'estimation de l'effet et changeront probablement l'estimation.

### Niveau de preuve D [NPD]

Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas.  
Il existe une forte incertitude sur l'effet estimé.

# PRÉAMBULE

Le mélanome pose aujourd'hui un problème de santé publique en raison de son incidence en forte augmentation. En France, cette incidence place le mélanome au 6<sup>ème</sup> rang des cancers chez la femme et au 8<sup>ème</sup> rang chez l'homme. En 2015, le nombre de cas estimés en France était de 14 325 et le nombre de décès associés au mélanome était estimé à 1 773. Le taux de survie nette à 5 ans est de 91 %. Si les formes diagnostiquées à un stade peu avancé sont de bon pronostic et guéries généralement par la seule chirurgie, les formes évoluées et notamment les formes métastatiques sont de pronostic redoutable.

Depuis la publication en 2013 de recommandations pour le traitement du **mélanome cutané non résecable ou métastatique (stade IIIC, IV)**, élaborées par l'INCa et la SFD, l'arsenal thérapeutique disponible s'est enrichi de nouvelles thérapies (thérapies ciblées, immunothérapies spécifiques) qui ont modifié le paysage thérapeutique et les stratégies à proposer. Cette fiche a été élaborée à partir de la mise à jour des recommandations relatives aux stratégies médicamenteuses publiée en décembre 2017, en se limitant aux 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne de traitement en fonction de la présence ou non d'une mutation BRAF V600 et de métastases cérébrales.

Le reste des recommandations de 2013 (place de la chirurgie et des techniques ablatives) est toujours d'actualité

## PRINCIPES GÉNÉRAUX DE TRAITEMENT

La mise en place des traitements d'un mélanome stade III inopérable et stade IV doit notamment pouvoir bénéficier d'une discussion systématique du dossier en **réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)** et de la remise au patient d'un **plan personnalisé de soin (PPS)**.

La détection d'une fragilité gériatrique doit *a minima* être réalisée pour tout patient de 75 ans et plus atteint de mélanome.

Compte tenu de leur importance pronostique et de leur intérêt dans la décision thérapeutique, le choix des traitements de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> ligne devra notamment prendre en compte :

- **le statut mutationnel BRAF de la tumeur.** La réalisation d'un génotypage à la recherche d'une mutation de B-RAF V600 doit être **systématique et est un préalable au choix thérapeutique**. Il sera réalisé selon le programme d'assurance qualité des **28 plateformes de génétique moléculaire** mises en place par l'INCa. Il est possible d'utiliser une technique d'immunohistochimie (IHC) si un traitement doit être mis en place rapidement. Tout résultat négatif ou ininterprétable doit cependant être confirmé par une technique moléculaire ;
- **le nombre de sites métastatiques et le taux de lactate déshydrogénase (LDH)**, qui sont des facteurs de mauvais pronostic et de mauvaise réponse au traitement. Quelle que soit la classe thérapeutique utilisée, leur appréciation fait partie du bilan initial.

En l'absence de donnée nouvelle depuis la publication des recommandations de 2013, et compte tenu de l'absence de bénéfice clinique et d'une augmentation de la toxicité, les chimiothérapies n'ont pas de place actuellement dans le traitement de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne du mélanome métastatique. Par ailleurs, l'ipilimumab en monothérapie n'a plus de place chez les patients naïfs de traitement (quel que soit le statut B-RAF de la tumeur) et en 2<sup>ème</sup> ligne en présence de la mutation B-RAF.

# STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE EN L'ABSENCE DE MUTATION BRAF V600

## 1<sup>ÈRE</sup> LIGNE DE TRAITEMENT

### 1. Traitement systémique hors métastase cérébrale

- **Le traitement recommandé est un anti-PD-1 : nivolumab ou pembrolizumab**

En première ligne, les anticorps anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) ont montré un gain d'efficacité en termes de taux de réponse (TR) globale, survie sans progression (SSP), survie globale (SG) et tolérance par rapport à l'ipilimumab ou à la chimiothérapie (études CA209066, KEYNOTE-001, KEYNOTE-006) **[niveau de preuve A]**. Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour privilégier une molécule plutôt qu'une autre.

- **Il n'y a pas d'indication pour l'ipilimumab (anti-CTLA-4) seul.**
- **L'association nivolumab (anti-PD-1) - ipilimumab (anti-CTLA-4) peut être proposée aux patients en bon état général (ECOG 0-1), avec peu de comorbidités et en l'absence de métastases cérébrales ou leptoméningées actives. Une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent est requise.**

L'étude CA209067 a montré une amélioration de la SSP et de la SG avec l'association nivolumab-ipilimumab *versus* ipilimumab (analyse principale), et *versus* nivolumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (analyse descriptive). Cependant, au vu de la toxicité importante de l'association par rapport au nivolumab seul, il est nécessaire de mieux définir les populations qui pourraient bénéficier du traitement combiné : les patients inclus dans CA209067 étaient caractérisés notamment par un ECOG 0-1, l'absence de métastases leptoméningées et cérébrales (sauf si contrôlée depuis 2 mois après traitement spécifique) et l'absence de comorbidités notables. Les recommandations de la SFD précisent ainsi que l'association peut être proposée aux patients en bon état général, porteurs de peu de comorbidités, dans un centre disposant des ressources médicales indispensables à la gestion des effets indésirables [Avis d'experts]. La HAS a par ailleurs restreint le périmètre du remboursement de l'association aux patients ECOG 0-1 sans métastases cérébrales actives [Avis CT 03/05/2017, voir annexe]. La présente fiche BUM tient compte de ces deux avis.

### 2. En présence de métastases cérébrales

- **En présence d'une métastase cérébrale unique ou de métastases peu nombreuses (jusqu'à 5), le traitement de référence est la chirurgie ou la stéréotaxie (traitement local « destructeur » à privilégier et à discuter en RCP de neuro-oncologie). Si le traitement local risque d'être incomplet, il est recommandé d'ajouter un traitement systémique par un anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) selon la stratégie proposée au paragraphe 1 ci-dessus.**

- **En cas de métastases cérébrales multiples, et notamment en présence de métastases extra-cérébrales, le traitement repose sur un traitement systémique par un anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) selon la stratégie proposée au paragraphe 1 ci-dessus. L'association à un traitement local est à discuter en fonction de la localisation, du rapport bénéfices/risques et de la symptomatologie clinique.**

Les données concernent essentiellement l'ipilimumab, puisqu'une seule étude avec un anti-PD-1 en monothérapie a été retrouvée. Celle-ci est rétrospective (Parakh et al. *Br J Cancer*. 2017) et suggère un taux de réponse objective intracrânienne (TROIC) supérieur à celui de la monothérapie anti-CTLA-4. Par extrapolation, ces résultats incitent à **privilégier les anti-PD-1 aux anti-CTLA-4 dans cette indication**, comme pour les patients métastatiques indemnes de métastase cérébrale **[niveau de preuve D]**. Aucune étude avec l'association anti-PD-1 et anti-CTLA-4 n'a été identifiée.

Bien qu'il n'y ait pas d'étude contrôlée comparant des groupes de patients avec et sans métastases cérébrales, les données de la littérature font apparaître une efficacité moindre de l'ipilimumab sur les sites cérébraux par rapport aux sites viscéraux. L'utilisation des techniques ablatives montre des taux importants de réponse tumorale après chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique. Plusieurs études montrent une **optimisation des résultats lorsque les malades reçoivent également un traitement systémique par immunothérapie ou thérapies ciblées [niveau de preuve C]**.

## 2<sup>EME</sup> LIGNE DE TRAITEMENT

### 1. Traitement systémique hors métastase cérébrale

- **Le traitement recommandé est l'ipilimumab (anti-CTLA-4).**

En seconde ligne, un traitement par ipilimumab a montré une amélioration de la survie globale par rapport à un traitement par vaccination par gp100 (non commercialisé en France) **[niveau de preuve B2]**. Il n'existe pas de donnée sur l'efficacité des anti-CTLA-4 (ipilimumab) après évolution sous anti-PD-1.

### 2. En présence de métastases cérébrales

- **Dans les situations palliatives et ou symptomatiques**

Prise en soins globale : soins palliatifs, radiothérapie panencéphalique à discuter.

# STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE EN PRÉSENCE D'UNE MUTATION BRAF V600

## 1<sup>ÈRE</sup> LIGNE DE TRAITEMENT

### 1. Traitement systémique hors métastase cérébrale

- **Le traitement recommandé est l'association d'un anti-BRAF et d'un anti-MEK.** Les deux associations disposant d'une indication thérapeutique chez les patients atteints d'un mélanome avancé porteurs d'une mutation BRAF V600 recommandées sont : **vemurafenib/cobimetinib OU dabrafenib/trametinib. Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour privilégier une association plutôt qu'une autre.**

Les résultats des études pivotales contrôlées randomisées COBRIM, COMBI V et COMBI D montrent toutes et de manière cohérente une amélioration de la SSP et des taux de réponses importants des associations vemurafenib/cobimetinib ou dabrafenib/trametinib par rapport à une monothérapie par vemurafenib ou dabrafenib [Niveau de preuve A].

- **Une monothérapie par anti-BRAF n'est plus recommandée sauf en cas de contre-indication formelle (notamment cardiaque ou ophtalmologique) ou d'intolérance aux anti-MEK [Avis d'experts].**

Une monothérapie par anti-BRAF a montré un bénéfice en survie globale et en survie sans récurrence *versus* chimiothérapie (seul le vemurafenib a montré un gain en survie globale par rapport à la chimiothérapie). Cependant, la monothérapie donne des résultats inférieurs à ceux obtenus avec l'association anti-BRAF/anti-MEK.

- **En présence d'une maladie d'évolution lente et d'une masse tumorale limitée, l'utilisation d'un anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) peut être proposée.** En raison de la toxicité potentielle sévère, **l'association ipilimumab-nivolumab n'est pas recommandée en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients BRAF mutés [Avis d'experts].**

Les analyses en sous-groupes *a posteriori* des essais de phase III des anti-PD-1 montrent que les patients mutés BRAF ne semblent pas répondre de manière différente que les patients BRAF sauvages mais l'analyse en sous-groupe expose au risque de manque de puissance.

### 2. En présence de métastases cérébrales

- **En présence d'une métastase cérébrale unique ou de métastases peu nombreuses (jusqu'à 5), le traitement de référence est la chirurgie ou la stéréotaxie (traitement local « destructeur » à privilégier et à discuter en RCP de neuro-oncologie).** Si le traitement local risque d'être incomplet, il est recommandé, chez les patients BRAF mutés, d'ajouter un traitement systémique par une bithérapie anti-BRAF/anti-MEK selon la stratégie proposée au paragraphe 1 ci-dessus.

- **En cas de métastases cérébrales multiples, et notamment en présence de métastases extra-cérébrales, le traitement repose, chez les patients BRAF mutés, sur un traitement systémique par une bithérapie anti-BRAF/anti-MEK selon la stratégie proposée au paragraphe 1 ci-dessus.** L'association à un traitement local est à discuter en fonction de la localisation, du rapport bénéfices/risques et de la symptomatologie clinique.

La seule étude disponible sur la combinaison anti-BRAF et anti-MEK, l'étude COMBI-MB, étude de phase 2 ouverte concerne l'association dabrafenib et trametinib, qui montre un TROC et des médianes de survie sans progression et globale supérieures à la monothérapie anti-BRAF, et doit donc être privilégiée **[niveau de preuve B2]**.

## **2<sup>EME</sup> LIGNE DE TRAITEMENT**

### **1. Traitement systémique hors métastase cérébrale**

- **Le traitement de référence est un anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) [niveau de preuve C].**
- **Dans le cas où un anti-PD-1 a été administré en 1<sup>ère</sup> ligne, une bithérapie anti-BRAF/anti-MEK sera proposée en 2<sup>ème</sup> ligne.**

### **2. En présence de métastases cérébrales**

- **Dans les situations palliatives et ou symptomatiques, prise en soins globale : soins palliatifs, radiothérapie panencéphalique à discuter.**

# EFFETS INDÉSIRABLES : DESCRIPTION, PRÉVENTION ET GESTION

## IMMUNOTHÉRAPIES SPÉCIFIQUES ANTI-PD-1 ET ANTI-CTLA-4

Les **anti-PD-1 (nivolumab et pembrolizumab)** et les **anti-CTLA-4 (ipilimumab)** sont associés le plus souvent à des **effets indésirables d'origine immunologique (EII)** et des réactions à la perfusion potentiellement graves. Dans les essais cliniques, la plupart des EII sont apparus au cours du traitement et ont été résolus après l'administration d'un traitement médical approprié (notamment une corticothérapie) et/ou une interruption du traitement. Il s'agit notamment de **colites, hépatites, pneumopathies inflammatoires, néphrites, éruptions cutanées ou des endocrinopathies (diabète, insuffisance surrénale, hypo- ou hyper-thyroïdie, hypophysite)**. Des cas de myotoxicité (myocardites, myosite, rhabdomyolyse) ont également été rapportés. Le délai moyen d'apparition varie selon l'EII, certains survenant **jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement**.

Compte tenu de la fréquence des effets indésirables de grade 3 ou 4 observés lors d'une bithérapie par nivolumab-ipilimumab, **cette association ne doit être utilisée que par des équipes entraînées à l'utilisation de l'immunothérapie anticancéreuse**, dans des centres disposant des ressources médicales indispensables à la gestion de ces effets indésirables (réanimation polyvalente, compétences multidisciplinaires...).

En cas de traitement associant immunothérapie (par anti-PD-1 et /ou anti-CTLA-4) et radiothérapie, il n'y a pas d'indication à interrompre l'immunothérapie contrairement aux thérapies ciblées (cf. ci-dessous).

**Une surveillance active est donc recommandée tout au long et plusieurs mois au décours du traitement.** À cet égard, le nivolumab, le pembrolizumab et l'ipilimumab font l'objet d'un plan de **gestion des risques** qui prévoit la diffusion obligatoire par les firmes de **brochures pour les professionnels de santé et patients** et d'une **carte d'alerte patients** rappelant les principaux risques de ces traitements ainsi que des modalités de suivi et gestion des EII.

## THÉRAPIES CIBLÉES ANTI-BRAF ET ANTI-MEK

Les inhibiteurs de MAP kinases (anti-BRAF et anti-MEK) ont fait l'objet de **recommandations nationales de l'Institut national du cancer pour la prévention, le suivi et la gestion de leurs effets indésirables**, qui ont été déclinés en **Fiches médicament** (*dabrafenib+/-trametinib* et *vemurafenib+/-cobimetinib*) (voir page 10).

Les principaux risques associés à une bithérapie par anti-BRAF/anti-MEK sont : **troubles visuels (pour les anti-MEK essentiellement), allongement du QTc, dysfonction ventriculaire gauche, hypertension artérielle, éruptions cutanées et anomalies des phanères, symptômes digestifs, pneumopathie interstitielle, anomalies des fonctions hépatiques et pancréatiques, arthralgies et myalgies, épisodes fébriles non infectieux et fatigue**.

Des cas de lésions radio-induites sévères ont été observés lors d'un traitement par anti-BRAF, en particulier le vemurafenib. Les anti-BRAF doivent être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont administrés avant, pendant ou après une radiothérapie.

En cas d'association d'un traitement par anti-BRAF/anti-MEK à un traitement local :

- **par radiothérapie conventionnelle**, il est recommandé d'interrompre le traitement médical au moins 3 jours avant et jusqu'à 3 jours après l'irradiation ;
- **par radiothérapie stéréotaxique**, il est recommandé d'interrompre le traitement médical au moins 1 jour avant et 1 jour après l'irradiation.

Le cobimetinib est aussi associé à un risque d'hémorragie sévère, de rhabdomyolyse et d'élévation de la créatine phosphokinase (CPK) pouvant nécessiter des adaptations posologiques ou une interruption du traitement.

Pour une information complète sur les effets indésirables des médicaments (nature et fréquence), consulter la **base de données publique des médicaments**. **Tout effet indésirable susceptible d'être lié à la prise d'un médicament doit être déclaré à votre CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site de l'ANSM).**

# INFORMATIONS ADMINISTRATIVES

Les principales informations administratives relatives aux médicaments recommandés pour le traitement de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) figurent dans le tableau en **annexe** de ce document, avec notamment :

- les indications thérapeutiques validées par l'AMM ;
- les conclusions des évaluations de la Haute autorité de santé (HAS), en termes de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR) ;
- les informations tarifaires et le statut vis-à-vis du remboursement (agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus ou remboursement aux assurés sociaux).

## POUR PLUS D'INFORMATIONS

Retrouvez l'ensemble des recommandations, évaluations et liens utiles sur :

- Le site de l'Institut national du cancer (INCa) [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr) avec notamment :
  - Les **recommandations complètes pour le traitement des patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV** de l'INCa/SFD (plaquette, synthèse et thésaurus, incluant l'actualisation 2017 relative aux **stratégies médicamenteuses de traitement de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> mais aussi de 3<sup>ème</sup> ligne** du mélanome cutané métastatique) ;
  - Le **programme d'assurance qualité et l'annuaire des 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers** ;
  - Les **recommandations de prévention suivi et gestions des effets indésirables** ainsi que les **fiches médicament** afférentes, relatives aux anticancéreux oraux utilisés dans le mélanome (thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK). Ces documents sont téléchargeables dans la rubrique : [www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Anticancereux-par-voie-orale](http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Anticancereux-par-voie-orale)
  - Le guide « **Cancer info : les traitements du mélanome de la peau** » destiné aux patients
  - L'outil interactif « **L'organisation des soins en cancérologie** » qui décrit notamment les étapes clés du diagnostic, annonce (RCP, PPS, temps d'accompagnement soignant...), soins et suivi partagé.
- La base de données publique des médicaments [www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr](http://www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr) et le site de l'Agence européenne du médicament (EMA) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- Les avis de la Commission de la transparence et de la Commission d'évaluation économique et de santé publique sur le site de la Haute autorité de santé : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- Le site de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) avec notamment :
  - le formulaire de déclaration des effets indésirables
  - le Thésaurus des interactions médicamenteuses

**ANNEXE. Traitements de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne du mélanome de stade III inopérable et IV : informations administratives et coûts moyens de traitement**

DCI spécialités	Indications thérapeutiques mélanome date validité libellé	SMR et ASMR date d'avis de la Commission de la transparence (CT) ou du collège de la HAS	Agrément aux collectivités (Coll.) et/ou Remboursement assurés sociaux	Inscription Liste en sus	Tarif de responsabilité TTC par présentation à titre indicatif : date d'entrée en vigueur du tarif Estimation Coût moyen de traitement (posologies AMM)
<b>anti-PD-1</b>					
<b>pembrolizumab</b> Keytruda®  50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion  25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).  17/07/2015	<b>SMR important</b> dans son indication. <b>ASMR IV</b> dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). <i>Avis Collège HAS du 16/03/2016</i> <i>et avis CT du 03/05/2017</i>	Coll. JO 10/01/2017	Oui	<b>Flacon 50mg, poudre</b> <b>1 341,91 €</b>  au 04/12/2017  <u>2mg/kg toutes les 3 semaines, patient 70 kg</u> 3 758 €/cure soit 18 788 €/12 semaines (5 cures)  <u>200mg toutes les 3 semaines</u> 5 368 €/cure soit 26 840 €/12 semaines (5 cures)
<b>nivolumab</b> Opdivo®  10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	En monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression et de la survie globale a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques 4.4 et 5.1).  19/10/2017	<b>Monothérapie :</b> <b>SMR important</b> dans son indication. <b>ASMR III</b> dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé non résecable ou métastatique. <i>Avis Collège HAS du 13/01/2016</i>	Coll. JO 27/12/2016	Oui	<b>Flacon 100 mg/10ml</b> <b>1 057,69 €</b>  au 01/01/2018  <u>Monothérapie : 240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines</u> 5 077 €/mois  <u>Association à l'ipilimumab (patient de 70 kg) : 1 mg/kg/3 semaines pour les 4 premières doses puis 240 mg/2 semaines (ou 480 mg/4 semaines)</u> 4 premières cures (bithérapie) : 13 049 €/cure soit un total de 52 195 € Cures suivantes (monothérapie) : 5 077 €/mois
		<b>Association à l'ipilimumab :</b> <b>SMR important uniquement</b> en 1ère ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent. <b>ASMR V</b> dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé dans la population définie dans le SMR. <i>Avis CT du 03/05/2017</i>	Coll. JO 19/12/2017		
		<b>Association à l'ipilimumab :</b> <b>SMR insuffisant</b> dans les autres cas pour une prise en charge par la solidarité nationale. <i>Avis CT du 03/05/2017</i>	Non	Non	-



anti-CTLA-4					
<p><b>ipilimumab</b> Yervoy®</p> <p><b>5 mg/ml</b>, solution à diluer pour perfusion</p>	<p>En monothérapie dans le traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique) (voir section 4.4 pour plus d'informations).</p> <p>18/01/2018 (extension d'indication pédiatrique non évaluée par la CT)</p>	<p><b>SMR important en monothérapie chez l'adulte en :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-2<sup>ème</sup> ligne et plus en l'absence de mutation BRAF</li> <li>-3<sup>ème</sup> ligne et plus en présence de mutation BRAF</li> </ul> <p><b>ASMR V</b> dans la stratégie de prise en charge de ces patients qui comporte la chimiothérapie et les soins de supports.</p> <p>Avis CT du 07/06/2017</p>	<p><b>Coll.</b></p> <p>JO 24/04/2012</p>	<p><b>Non</b></p> <p>Radiation à compter du 01/03/2018 (adulte)</p> <p>Non encore inscrit (pédiatrie)</p>	<p><b>Flacon 200 mg/40ml</b> 11 721,08 €</p> <p><b>Flacon 50 mg/10ml</b> 2 930,27 €</p> <p>au 01/04/2017</p> <p><u>Monothérapie 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses</u></p> <p>12 308 €/cure soit 49 232 € pour 4 cures</p>
	<p>18/01/2018 (extension d'indication pédiatrique non évaluée par la CT)</p>	<p><b>SMR insuffisant en monothérapie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chez les patients naïfs de traitement (quel que soit le statut BRAF de la tumeur)</li> <li>- en 2<sup>ème</sup> ligne en présence de la mutation BRAF</li> </ul> <p>Avis CT du 07/06/2017</p>	<p><b>Non</b></p>	<p><b>Non</b></p>	<p>12 308 €/cure soit 49 232 € pour 4 cures</p>
	<p>En association à nivolumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique). Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques 4.4 et 5.1).</p> <p>31/05/2018</p>	<p><i>Extension d'indication non évaluée par la CT. Voir évaluation de l'indication d'Opdivo® en association à l'ipilimumab ci-dessus.</i></p>	<p><b>Non</b></p>	<p><b>Non</b></p>	<p>Voir estimation du coût moyen de traitement de l'association pour Opdivo® ci-dessus.</p>



DCI spécialités	Indications thérapeutiques mélanome date validité libellé	SMR et ASMR date d'avis de la Commission de la transparence (CT) ou du collège de la HAS	Agrément aux collectivités (Coll.) et/ou Remboursement assurés sociaux	Inscription Liste en sus	Prix des spécialités TTC (officine de ville) à titre indicatif : date d'entrée en vigueur du prix Coût mensuel de traitement aux posologies de l'AMM
<b>anti-BRAF et anti-MEK</b>					
<b>cobimetinib</b> Cotellic® (anti-MEK)  <b>20 mg</b> comprimé pelliculé	Le cobimetinib est indiqué en association au vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAFV600.  20/11/2015	<b>SMR important</b> dans cette indication. <b>ASMR III</b> dans la stratégie thérapeutique du mélanome non résecable ou métastatique muté BRAF V600. Avis CT Cotellic® du 16/03/2016	<b>Coll.</b> JO 16/02/2017  <b>Assurés sociaux</b> 100 %	-	<b>Cotellic®</b> 20 mg - Bt63 <b>5 643,52 €</b>  au 01/01/2018  <b>Zelboraf®</b> 240mg - Bt56 <b>1657,46 €</b>  <u>Cobimetinib : 60 mg (3 cp) 1 fois par jour pendant 21 jours puis pause de 7 jours</u> et <u>Vemurafenib : 960 mg (4 cp) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 1920 mg)</u> Soit un coût mensuel de : 12 273,36 euros/mois (bithérapie) 6 629,84 euros/mois (monothérapie vemurafenib)
<b>vemurafenib</b> Zelboraf® (anti-BRAF)  <b>240 mg</b> comprimé pelliculé	Le vemurafenib est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAFV600.  17/02/2012	<b>SMR important</b> en monothérapie. <b>ASMR III</b> dans la stratégie de traitement du mélanome non résecable ou métastatique et porteur d'une mutation BRAF V600. Avis CT Zelboraf® du 22/03/2017 et 03/10/2012	<b>Coll.</b> JO 01/02/2013  <b>Assurés sociaux</b> 100 %	-	
<b>trametinib</b> Mekinist® (anti-MEK)  <b>0,5 mg</b> comprimé pelliculé  <b>2 mg</b> comprimé pelliculé	Le trametinib est indiqué en monothérapie ou en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAFV600. Le trametinib en monothérapie n'a pas démontré d'activité clinique chez les patients dont la maladie a progressé au cours d'un traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF. 25/08/2015	<b>trametinib monothérapie :</b> Le laboratoire n'a pas sollicité d'inscription dans cette indication. Avis CT Mekinist® du 20/01/2016	<b>Non</b>	-	-
<b>dabrafenib</b> Tafinlar® (anti-BRAF)  75 mg, gélule 50 mg, gélule	Le dabrafenib est indiqué en monothérapie ou en association au trametinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAFV600.  25/08/2015	<b>Association dabrafenib + trametinib :</b> <b>SMR important</b> dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 <b>ASMR III</b> dans la stratégie thérapeutique du mélanome non résecable ou métastatique muté BRAF V600 Avis CT Mekinist® du 20/01/2016 et avis CT Tafinlar® du 30/11/2016	<b>Coll.</b> JO 22/11/2016  <b>Assurés sociaux</b> 100 %	-	<b>Mekinist®</b> 2 mg - Bt30 <b>5643,52 €</b> 0,5mg - Bt30 <b>1498,15 €</b>  au 01/01/2018  <b>Tafinlar®</b> 75 mg - Bt120 <b>5745,62 €</b> 50 mg - Bt120 <b>3873,78 €</b>  <u>Trametinib : 2 mg 1 fois par jour</u> et <u>Dabrafenib : 150 mg (2 gélules 75 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg)</u> Soit un coût mensuel de : 11 389,14 euros/mois (bithérapie) 5 745,62 euros/mois (monothérapie dabrafenib)
		<b>dabrafenib monothérapie :</b> <b>SMR important</b> <b>ASMR V</b> dans la prise en charge actuelle du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600. Avis CT Tafinlar® du 07/05/2014	<b>Coll.</b> JO 22/07/2014  <b>Assurés sociaux</b> 100 %	-	

**Document élaboré par l'Institut national du cancer,  
après avis de sa Commission des expertises.**

**La liste des auteurs est mentionnée page 1.**

#### **RELECTEURS**

Une relecture de cohérence a été effectuée par les membres du groupe de travail de la Société française de dermatologie (SFD) ayant participé à la mise à jour des *Recommandations de traitement des patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV* labellisées par l'Institut national du cancer en novembre 2017.

**Coordonnateur du groupe de travail : Pr Bernard GUILLOT,**  
onco-dermatologue, CHU de Montpellier.

Recommandations disponibles sur [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

#### **RELECTURE INSTITUTIONNELLE**

**Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM)  
Haute Autorité de santé (HAS)  
Groupe cancer des Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de  
l'Innovation Thérapeutique (OMÉDIT)**

Édité par l'Institut national du cancer

Conception : INCa

ISBN : 978-2-37219-390-0

ISBN net : 978-2-37219-391-7

DÉPÔT LÉGAL SEPTEMBRE 2018

Ce document doit être cité comme suit : © TRAITEMENT DU MÉLANOME AVANCÉ, Fiche bon usage du médicament, collection Outils pour la pratique, Institut national du cancer/Agence de la biomédecine, septembre 2018.  
Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que : (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978 ; (2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé ; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.



52, avenue André Morizet  
92100 Boulogne-Billancourt

Tel. +33 (1) 41 10 50 00  
[diffusion@institutcancer.fr](mailto:diffusion@institutcancer.fr)