



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 juillet 2011

HALAVEN 0,44 mg/ml, solution injectable

B/1 flacon de 5 ml contenant 2 ml de solution (CIP 4183523)

B/6 flacons de 5 ml contenant 2 ml de solution (CIP 4183546)

EISAI SAS

Éribuline

Code ATC : L01XX41 (autres agents antinéoplasiques)

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 17 mars 2011

Motif de la demande : Inscription Collectivités

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

éribuline

1.2. Originalité

L'éribuline mésylate est un agent antinéoplasique de type halichondrine.

1.3. Indication

« HALAVEN est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins deux protocoles de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé (voir rubrique 5.1 du RCP). Le traitement antérieur doit avoir comporté une anthracycline et un taxane sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements. »

1.4. Posologie

« La dose recommandée d'éribuline sous forme de solution prête à l'emploi est de 1,23 mg/m² (équivalent à 1,4 mg/m² d'éribuline mésylate) qui doit être administrée en injection intraveineuse sur 2 à 5 minutes à J1 et J8 de chaque cycle de 21 jours. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

L	:	agents antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	:	agents antinéoplasiques
L01X	:	autres agents antinéoplasiques
L01XX	:	autres agents antinéoplasiques
L01XX41	:	éribuline

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison :

Néant : pas de médicament de comparaison de même classe pharmaco-thérapeutique

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

a) Médicaments cytotoxiques ayant la même indication :

- XELODA (capécitabine) : « XELODA est indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline, ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.
- NAVELBINE (vinorelbine) et ses génériques : AMM « Cancer du sein métastatique »
- GEMZAR (gemcitabine) et ses génériques : « La gemcitabine est indiquée dans le traitement de patients atteints de cancer du sein métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante, en association au paclitaxel. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée. »

b) Autres spécialités cytotoxiques utilisées dans le cancer du sein en monothérapie ou en association.

- ADRIBLASTINE (doxorubicine) et ses génériques
- CAELYX (doxorubicine liposomale)
- FARMORUBICINE (épirubicine) et ses génériques
- NOVANTRONE (mitoxantrone) et ses génériques
- AMETYCINE (mitomycine C)
- AVASTIN (bevacizumab)
- HERCEPTIN (trastuzumab)
- TYVERB (lapatinib)
- FLUORO-URACILE ICN (fluorouracile) et ses génériques
- METHOTREXATE BELLON (méthotrexate) et ses génériques
- TAXOTERE (docétaxel)
- TAXOL (paclitaxel) et ses génériques
- ABRAXANE (paclitaxel)
- VELBE (vinblastine)

b) Hormonothérapie : anti-aromatases, anti-œstrogènes et progestatifs.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte deux études de phase II (201 et 211) et une étude pivot de phase III (EMBRACE – 305).

3.1. Efficacité

Etude 201

Etude de phase II non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'éribuline mésylate chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique prétraitées par anthracyclines et taxanes. Les patientes devaient avoir une maladie mesurable (selon les critères RECIST), un bon état général (score ECOG \leq 1) et absence de neuropathie ou neuropathie de grade \leq 2. La population éligible avait présenté une progression de leur maladie dans les 6 mois suivant le début de leur dernière chimiothérapie.

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

Les patientes ont reçu éribuline mésylate (1,4 mg/m²) par voie IV en injection de 2 à 5 minutes à J1, J8, et J15 tous les 28 jours.

En raison d'une neutropénie survenant à J15, le protocole a été modifié en cours d'étude : éribuline mésylate a été administré à J1 et J8 tous les 21 jours.

Résultats :

Dans la population PP (n=87), le pourcentage de réponse globale a été de 11,5%. La durée médiane de la réponse a été de 5,6 mois.

La médiane de survie sans progression a été de 2,6 mois et la médiane de survie globale de 9 mois.

Les toxicités de grades 3-4 liées au traitement, quel que soit le schéma de traitement, ont été des neutropénies (64%), leucopénies (18%), fatigue (5%), neuropathies périphériques (grade 3 : 5% - grade 4 : 0) et neutropénies fébriles (4%).

Etude 211

Etude de phase II non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'éribuline mésylate chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique prétraitées par anthracyclines, taxanes et capécitabine. Les patientes devaient avoir une maladie mesurable (selon les critères RECIST), un bon état général (score ECOG \leq 1) et absence de neuropathie ou neuropathie de grade \leq 2.

La population éligible a reçu au préalable entre 2 et 5 protocoles de chimiothérapie et a progressé dans les 6 mois suivant.

Les patientes ont reçu éribuline mésylate (1,4 mg/m²) par voie IV en injection de 2 à 5 minutes à J1 et J8 tous les 21 jours.

Résultats :

L'analyse d'efficacité a porté sur 269 des 291 patientes incluses. Le pourcentage de réponse globale a été de 9,3 % selon l'examen indépendant et de 14,1 % selon l'investigateur. La durée médiane de la réponse a été de 4,1 mois.

La médiane de survie sans progression a été de 2,6 mois et la médiane de survie globale de 10,4 mois.

Les toxicités de grades 3-4 liées au traitement ont été des neutropénies (54%), neutropénie fébrile (5,5 %), leucopénie (14 %) et asthénie/fatigue (10% ; aucune de grade 4).

Des neuropathies périphériques de grade 3 ont été observées chez 6,9% des patientes (aucune de grade 4).

ETUDE EMBRACE (305)

Etude de phase III ouverte randomisée ayant comparé éribuline mésylate (HALAVEN) à un traitement actif laissé au choix de l'investigateur (traitement de choix du médecin ou « TCM ») chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé en échec à au moins deux lignes de traitement ayant comporté une anthracycline et un taxane.

Les patientes ont été affectées par randomisation 2:1 à l'un des traitements :

- éribuline mésylate : 1,4 mg/m² en 2-5 min en IV à J1 et J8 tous les 21 jours
- TCM pouvait être un traitement actif (chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie) ou des soins de support seuls.

Les patientes ont été stratifiées selon :

- leur statut HER2 : positif, négatif, inconnu.
- un traitement antérieur par capécitabine : oui, non.
- leur région géographique¹ :

Le critère de jugement principal était la survie globale, définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause.

Les critères secondaires étaient :

- la survie sans progression, définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de survenue d'une progression tumorale ou d'un décès quelle qu'en soit la cause.
- le pourcentage de réponses objectives (réponses complètes et réponses partielles)²
- la durée de la réponse, définie par le temps entre la première preuve documentée d'une réponse complète et/ou d'une réponse partielle jusqu'au premier signe documenté de progression de la maladie ou de décès quelle qu'en soit la cause.
- la tolérance

Critères d'inclusion :

- patientes âgées d'au moins 18 ans, en bon état général (ECOG ≤ 2) atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, confirmé par l'histologie ou la cytologie ;
- avoir reçu entre 2 et 5 protocoles de chimiothérapie ayant comporté une anthracycline et un taxane (sauf en cas de contre-indication), et dont au moins 2 lignes dans le cadre du stade avancé de la maladie ;
- tumeur réfractaire au dernier protocole de chimiothérapie, avec une progression sous chimiothérapie ou dans les 6 mois après le dernier protocole ;
- les précédents traitements par chimiothérapie, radiothérapie, trastuzumab ou hormonothérapie devaient être interrompus 3 semaines avant l'administration d'éribuline mésylate ou du TCM ;
- une espérance de vie d'au moins 3 mois ;
- une fonction rénale correcte avec une créatininémie ≤ 2,0 mg/dl ou une clairance de la créatinine ≥ 40 mL/min d'après la formule de Cockcroft et Gault ;
- une fonction hépatique correcte avec la bilirubine ≤ 1,5 fois la LSN (limite supérieure de la normale), les phosphatases alcalines, ALAT et ASAT ≤ 3 fois la LSN et ≤ 5 fois la LSN dans le cas de métastases hépatiques ;
- une fonction hématopoïétique normale avec un nombre absolu de neutrophiles ≥ 1,5x10⁹/L, une hémoglobine ≥ 10 g/dl et des nombre de plaquettes ≥ 100x10⁹/L ;

¹ - Région 1 : Amérique du Nord, Europe de l'Ouest, (à savoir Australie, Belgique, Canada, France, Allemagne, Italie, Espagne, Suisse, Royaume-Uni et les Etats-Unis) ;

- Région 2 : Europe de l'Est (à savoir Croatie, République Tchèque, Hongrie, Pologne, Russie et Turquie) ;

- Région 3 : Amérique Latine, Afrique du Sud.

² Critères RECIST : évaluation de la réponse tumorale dans les tumeurs solides en : réponse complète (disparition des lésions cibles), réponse partielle (diminution de 30% des lésions cibles dans leur plus grand diamètre), progression de la maladie (augmentation de 20% des lésions cibles dans leur plus grand diamètre) et stabilisation.

Résultats :

Un total de 762 patientes ont été incluses (508 éribuline mésylate, 254 TCM).

L'âge médian des patientes était de 55 ans et 75,9% d'entre elles étaient ménopausées. Les patientes étaient en bon état général : score ECOG 0 : 42% et ECOG 1 : 48,6%.

Près de 82% des patientes avaient une tumeur HER2 négatif. Le statut tumoral HER2 positif était présent chez près de 18% des patientes. Les patientes dont les trois récepteurs tumoraux (HER2, œstrogènes et à la progestérone) étaient absents « triples négatives » ont représenté 19,8% des cas.

Le groupe TCM a consisté en une chimiothérapie dans 97% des cas (26% vinorelbine, 18% gemcitabine, 18% capécitabine, 16% taxane, 9% anthracycline, 10% autre chimiothérapie) ou en une hormonothérapie dans 3% des cas.

Les résultats de l'analyse ad hoc sont issus d'une analyse réalisée à l'issue de 422 événements (décès).

La médiane de survie globale (critère principal) a été de 13,1 mois dans le groupe éribuline mésylate versus 10,6 mois dans le groupe TCM, soit une différence absolue de 2,5 mois en faveur du groupe éribuline mésylate (HR = 0,809 [IC95 % 0,66 - 0,991]).

Du fait du caractère ouvert de l'étude, les résultats sur les critères secondaires présentés sont ceux évalués par un comité indépendant :

- la médiane de survie sans progression, évaluée par un comité indépendant, a été de 3,7 mois dans le groupe éribuline mésylate versus 2,2 mois dans le groupe TCM soit une différence absolue de 1,5 mois en faveur du groupe éribuline mésylate.
- le pourcentage de réponse objective a été de 12,2% dans le groupe éribuline mésylate versus 4,7% dans le groupe TCM (p=0,002).

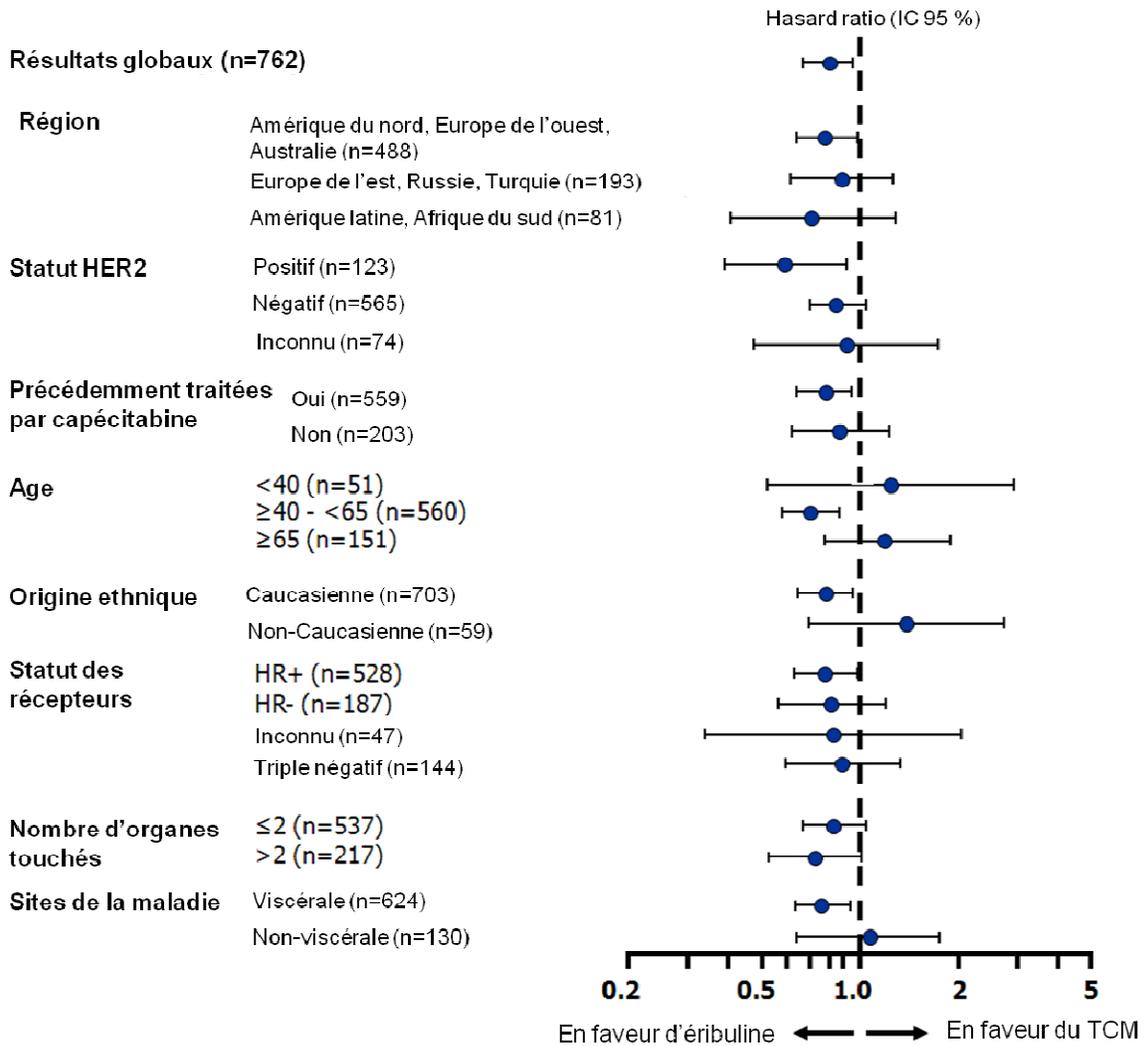
On ne dispose pas de données de qualité de vie.

L'analyse des données de survie actualisées (77% des événements (décès) au lieu de 55% dans l'analyse initiale) montre une supériorité de l'éribuline mésylate sur le TCM en termes de médiane de survie globale ; cette différence est du même ordre que celle observée lors de l'analyse initiale (13,2 mois versus 10,5 mois dans le groupe TCM).

L'analyse en sous groupe (figure 1) a montré les résultats suivants :

- dans le sous groupe de patientes réfractaires à la capécitabine, le résultat sur la médiane de survie globale a été en faveur de l'éribuline mésylate versus TCM (HR = 0,68 ; [IC95% 0,53 - 0,88]). Cependant, chez les patients non réfractaires à la capécitabine aucun avantage pour éribuline mésylate versus TCM n'a été observé HR = 1,13 ; [IC95% 0,80 - 1,60].
- dans le sous groupe des patientes HER 2+, les résultats du critère de survie globale ont été en faveur du groupe traité par éribuline mésylate par rapport au groupe TCM : HR = 0,594 ; [IC 95% 0,389 - 0,907]. Aucune différence n'a observé entres les deux groupes en cas de HER2- (HR = 0,849 ; [IC 95 % : 0,695-1,036]).

Figure 1: Représentation des Hazard ratio (IC 95 %) en fonction des différents sous-groupes de patientes au lors d'une analyse de suivi (non prévue par le protocole)



3.2. Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 13,3% dans le groupe éribuline mésylate versus 15,4% dans le groupe TCM.

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés (éribuline mésylate vs TCM) ont été une asthénie/fatigue (45,5% vs 29,6%), une neutropénie (50,7% vs 27,5%), une alopécie (44,1% vs 9,3%), une neuropathie périphérique (31,6% vs 13,8%), des nausées (29,8% vs 23,1%).

L'incidence des événements indésirables de grades 3-4 a été supérieure dans le groupe éribuline mésylate (grade 3 : 36,2% et grade 4 : 27,2%) à celle du groupe traité par TCM (grade 3 : 34,0% et grade 4 : 10,5%).

3.3. Conclusion

Une étude de phase III ouverte randomisée a comparé éribuline mésylate (HALAVEN) à un traitement actif laissé au choix de l'investigateur (traitement de choix du médecin « TCM ») chez 762 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé en échec à au moins deux lignes de traitement ayant comporté une anthracycline et un taxane.

L'âge médian des patientes était de 55 ans et 75,9% d'entre elles étaient ménopausées.

Près de 82% des patientes avaient une tumeur HER2 négatif. Le statut tumoral HER2 positif était présent chez près de 18% des patientes. Les patientes dont les trois récepteurs tumoraux (HER2, œstrogènes et à la progestérone) étaient absents « triples négatives » ont représenté 19,8% des cas.

Le groupe TCM a consisté en une chimiothérapie dans 97% des cas (26% vinorelbine, 18% gemcitabine, 18% capécitabine, 16% taxane, 9% anthracycline, 10% autre chimiothérapie) ou en une hormonothérapie dans 3% des cas.

Les résultats de l'analyse de la survie globale issus d'une analyse finale de l'étude ont été obtenus à l'issue de 422 événements (décès).

La médiane de survie globale (critère principal) a été de 13,1 mois dans le groupe éribuline mésylate versus 10,6 mois dans le groupe TCM, soit une différence absolue de 2,5 mois en faveur du groupe éribuline mésylate (HR = 0,809 [IC95% 0,66 - 0,991]).

La médiane de survie sans progression évaluée par un comité indépendant, a été de 3,7 mois dans le groupe éribuline mésylate versus 2,2 mois dans le groupe TCM soit une différence absolue de 1,5 mois en faveur du groupe éribuline mésylate.

Le pourcentage de réponse objective a été de 12,2% dans le groupe éribuline mésylate versus 4,7% dans le groupe TCM.

On ne dispose pas de données de qualité de vie.

Les principales toxicités observées dans le groupe éribuline mésylate ont été hématologiques (neutropénie) et neurologiques (neuropathie périphérique).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer du sein est une affection qui engage le pronostic vital ;
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré ;
Il s'agit d'un traitement de troisième intention et plus après échec d'une chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes ;
Il existe peu d'alternatives médicamenteuses à ce stade de la maladie ;

Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par le cancer du sein métastatique est important. Celui concernant la sous-population des femmes en échec d'un traitement de 2ème ligne et susceptibles de bénéficier de l'éribuline est faible.

Disposer de nouveaux moyens thérapeutiques dans le traitement du cancer du sein métastatique est un besoin de santé publique.

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de HALAVEN sur la morbi-mortalité liée au cancer du sein métastatique en échec d'un traitement de 2ème ligne, par rapport à la prise en charge actuelle. En effet, la transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée du fait d'un recrutement d'un faible pourcentage de patients traités par une chimiothérapie à base de capécitabine (18%) dans le groupe comparateur, chimiothérapie habituellement utilisée dans la prise en charge des patients en France à ce stade de la maladie. L'impact sur la qualité de vie n'est pas documenté.

Il n'est donc pas possible en l'état actuel des connaissances d'apprécier la capacité de HALAVEN à répondre au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour HALAVEN.

Le service médical rendu par HALAVEN est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

HALAVEN apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade métastatique ou localement avancé et dont la maladie a progressé après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline et un taxane sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique dépend :

- du délai entre le traitement adjuvant et la première ligne métastatique (notamment un intervalle au-delà de 1 an),
- de la présence ou non de récepteurs hormonaux et/ou d'une surexpression de HER2,
- du type de métastases : nombre de sites, taille ou localisation (en particulier viscérale),
- de l'état général de la patiente,
- du type de traitement adjuvant.

En l'absence de facteurs de mauvais pronostic et en présence de récepteurs hormonaux, le traitement de 1ère ligne est l'hormonothérapie.

En présence de facteurs de mauvais pronostic, le traitement de 1ère ligne est la chimiothérapie.

Si, au facteur de mauvais pronostic, est associée la présence de récepteurs hormonaux, la chimiothérapie et l'hormonothérapie peuvent être utilisées de manière séquentielle.

En cas de surexpression tumorale du HER2, le traitement de 1ère ligne recommandé est le trastuzumab (anticorps monoclonal), en association au paclitaxel ou au docétaxel et ceci indépendamment du statut hormonal^{3, 4}. L'association du trastuzumab à une chimiothérapie par taxane présente un avantage en termes de survie globale par rapport à la chimiothérapie seule.

³ Recommandations pour la Pratique Clinique : Saint Paul de Vence 2007 « cancers du sein »

Il n'existe pas de recommandations actuelles sur la prise en charge des patientes ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie par anthracycline et taxane pour un cancer du sein au stade avancé. Toutefois, la capécitabine est indiquée dans le traitement du cancer du sein surexprimant ou non le récepteur HER2 en deuxième ligne métastatique. En cas de surexpression des récepteurs HER2 chez des patientes prétraitées par trastuzumab, la capécitabine est associée au lapatinib ; cette association ayant démontré un avantage en termes de survie sans progression sur la monothérapie par capécitabine.

En l'absence de comparaison à une chimiothérapie à base de capécitabine (seule pour les HER2- et associée notamment au lapatinib en cas de HER2+), la place de l'éribuline (HALAVEN) dans la stratégie thérapeutique reste à préciser. Toutefois, les recommandations américaines du NCCN⁵ le préconisent comme option thérapeutique à ce stade de la maladie.

4.4. Population cible

La population cible d'HALAVEN est représentée par les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique en échec à un traitement de deuxième ligne et au delà.

En 2010, la projection de l'incidence du cancer du sein en France a été évaluée à 52 500 patientes par an⁶.

La population de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique regroupe deux sous populations :

- les stades métastatiques d'emblée (5 %⁷ à 15%⁸ des cas au diagnostic) ;
- les stades localisés qui évolueront vers le stade métastatique (28%⁹ des cas) ;

85%⁸ des patientes au stade métastatique sont susceptibles de recevoir une chimiothérapie, soit 16 850 patientes en 1^{ère} ligne.

Population des patientes susceptibles de recevoir une 2^{ème} et 3^{ème} ligne de chimiothérapie au stade métastatique :

Les probabilités de survie des patientes présentant un cancer du sein au stade avancé sont de 70,5% à 6 mois et de 55,0% à 1 an¹⁰.

On peut considérer que seules les femmes de moins de 70 ans au moment de la maladie avancée, ayant une survie supérieure à 6 mois recevront une chimiothérapie de seconde ligne, soit environ 56%.

De la même façon, on peut considérer que seules les femmes de moins de 70 ans au moment de la maladie avancée, survivantes après 1 an d'évolution vont recevoir une chimiothérapie de troisième ligne, soit environ 44%.

Au total, pour 52 500 nouveaux cancers par an, 16 850 patientes présenteront une maladie au stade métastatique. Moins de la moitié d'entre elles (44%) sera susceptible de recevoir une chimiothérapie de 3^{ème} ligne soit 7 400 patientes. On ne dispose pas de données précises sur la proportion des patientes survivantes et en état de recevoir une chimiothérapie au-delà de la 3^{ème} ligne pour le stade métastatique.

La population cible d'HALAVEN peut donc être estimée à 7 400 patientes par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription 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.

⁴ National Cancer Institut Recommandations. Breast Cancer ([WWW.cancer.gov/](http://www.cancer.gov/) date de mise à jour : 01/05/2011)

⁵ NCCN Guidelines™ for Breast Cancer V.2.2011. ©2011 National Comprehensive Cancer Network, Inc. (<http://www.nccn.org/ordertemplates/default.asp?did=26>)

⁶ InVS, HCL, Francim, INCa : Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010 - Rapport technique Avril 2010

⁷ FRANCIM

⁸ enquête FLNCC

⁹ Enquête Louis Harris 2003

¹⁰ Rapport Thierry Delozier : Évolution de l'histoire naturelle et du pronostic des métastases des cancers du sein sur 4 décennies. Étude de 4 110 cancers du sein métastasés. T. Delozier, O. Switers, J.M. Ollivier, C. Lévy, A. Rivière, D. Allouache, C. Delcambre, P. Berthet et K. Gunzer. Le cancer du sein avancé. Springer 2007