

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 septembre 2015

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 1^{er} juillet 2015
a fait l'objet d'une audition le 23 septembre 2015*

HALAVEN 0,44 mg/ml, solution injectable

B/1 flacon de 2 ml (CIP : 34009 418 352 3 0)

B/6 flacons de 2 ml (CIP : 34009 418 354 6 9)

Laboratoire EISAI

DCI	Eribuline
Code ATC (2014)	L01XX41 (agents antinéoplasiques)
Motif de l'examen	<p>- Extension d'indication - Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale</p>
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« - HALAVEN est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements. »</p>

SMR	<p>En 2^{ème} ligne : Important après au moins 1 protocole de chimiothérapie dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes ayant une tumeur HER2-.</p> <p>En 3^{ème} ligne et plus : Important après au moins 2 protocoles de chimiothérapie dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique.</p>
ASMR	<p>En 2^{ème} ligne : En l'absence de démonstration d'une efficacité ou d'une tolérance supérieure à la stratégie thérapeutique existante en 2ème ligne de traitement d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé, HALAVEN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).</p> <p>En 3^{ème} ligne et plus : Les nouvelles données d'efficacité sur HALAVEN en 3ème ligne de traitement et plus d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé, confirmant les résultats précédemment appréciés par la Commission, HALAVEN continue à apporter une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV).</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>L'éribuline (HALAVEN) en monothérapie en 2ème ligne est une alternative thérapeutique aux autres monothérapies recommandées, à savoir la capécitabine (XELODA) et la vinorelbine (NAVELBINE), dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, chez les patientes HER2-dont la maladie a progressé.</p> <p>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, l'éribuline (HALAVEN) en monothérapie en 3ème ligne et plus représente une option thérapeutique à ce stade de la maladie.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	AMM initiale : 17 mars 2011 (procédure centralisée) AMM actuelle : 27 juin 2014 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Classification ATC	2014	
	L	Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Agents antinéoplasiques
	L01X	Autres agents antinéoplasiques
	L01XX	Autres agents antinéoplasiques
	L01XX41	éribuline

02 CONTEXTE

HALAVEN avait l'AMM en troisième ligne et plus dans le traitement en monothérapie du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à au moins deux protocoles de chimiothérapie ayant comporté une anthracycline et un taxane. Dans son avis du 20/07/2011, la Commission a estimé que :

« Le service médical rendu par HALAVEN est important. »

« 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. »

Le laboratoire demande une réévaluation de l'amélioration du service médical rendu de la spécialité HALAVEN dans cette indication.

HALAVEN a désormais l'AMM dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, chez les patients dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé soit en 2ème ligne. Le laboratoire en demande l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

03 INDICATION THÉRAPEUTIQUE

« HALAVEN est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé (voir rubrique 5.1 RCP).

Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements. »

04 POSOLOGIE

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

Remarque :

Dans l'Union européenne, la dose recommandée fait référence à la substance active sous forme de base (éribuline). Le calcul de la dose individuelle à administrer à une patiente doit être basé sur le dosage de la solution prête à l'emploi qui contient 0,44 mg/ml d'éribuline et sur la recommandation posologique de 1,23 mg/m². Les recommandations pour la diminution de la dose présentées ci-dessous sont également exprimées en dose d'éribuline à administrer sur la base du dosage de la solution prête à l'emploi.

Les patientes peuvent présenter des nausées ou des vomissements. Un traitement antiémétique prophylactique incluant les corticostéroïdes doit être envisagé.

Doses différées durant le traitement

- À J1 ou J8, l'administration de HALAVEN doit être différée dans les cas suivants :
- Nombre absolu de neutrophiles (PNN) < 1 x 10⁹/l.
- Plaquettes < 75 x 10⁹/l.
- Toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4.

Réduction de la dose durant le traitement

Le tableau suivant présente les recommandations concernant la réduction des doses lors de la reprise du traitement.

Recommandations pour la réduction des doses	
<i>Effet indésirable après une administration antérieure d'Halaven</i>	Dose d'éribuline recommandée
<i>Hématologique</i>	
PNN < 0,5 x 10 ⁹ /l persistant plus de 7 jours	0,97 mg/m ²
PNN < 1 x 10 ⁹ /l compliquée par de la fièvre ou une infection	
Plaquettes < 25 x 10 ⁹ /l, thrombopénie	
Plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l, thrombopénie compliquée par une hémorragie ou nécessitant une transfusion de sang ou de plaquettes	
<i>Non hématologique</i>	
Tout événement de grade 3 ou 4 lors du précédent cycle	0,97 mg/m ²
<i>Réapparition de tout effet indésirable hématologique ou non, tel que précisé ci-dessus</i>	
Malgré la réduction à 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Malgré la réduction à 0,62 mg/m ²	Envisager l'arrêt du traitement

Ne pas réaugmenter la dose d'éribuline une fois qu'elle a été réduite. »

05 BESOIN THÉRAPEUTIQUE

En France, le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent, avec environ 48 800 nouveaux cas estimés en 2013¹. Il représente 31,5% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer chez la femme et près de 14% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus. Il s'agit d'une pathologie grave qui engage le pronostic vital de la patiente, en particulier lorsqu'elle est au stade métastatique. Avec près de 11 900 décès estimés en 2012, le cancer du sein se situe au premier rang des causes de décès par cancer chez les femmes¹.

A partir de la deuxième ligne de traitement (patientes traitées par un traitement adjuvant au stade localement avancé ou prétraité en 1^{ère} ligne métastatique) et en l'absence de surexpression tumorale du récepteur HER2 (HER2-) : le traitement préférentiel recommandé du cancer du sein HER2 négatif métastatique est une monothérapie par capécitabine, vinorelbine ou éribuline².

Le principal objectif recherché dans la prise en charge du cancer du sein avancé en deuxième ligne de traitement et au-delà est une amélioration cliniquement significative de l'efficacité en termes de survie sans progression et de survie globale tout en maintenant la qualité de vie des patientes. Il existe un besoin thérapeutique pour des médicaments répondant à ces critères.

¹ Les cancers en France en 2013. Collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, janvier 2014.

² Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 2014;25:1871-88

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
XELODA (capécitabine) <i>ROCHE</i>	Non L01BC06 Analogues de la pyrimidine	XELODA en association avec le docetaxel est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline. XELODA est également 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.	7 novembre 2011 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
NAVELBINE (vinorelbine) <i>PIERRE FABRE MEDICAMENT</i>	Non L01CA04 Poison du fuseau - vincalcaloïdes	Cancer du sein métastatique	06 juin 2012 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

► Conclusion

En deuxième ligne de traitement du cancer du sein avancé chez les patientes HER2- (patients traités par un traitement adjuvant au stade localement avancé ou prétraité en 1^{ère} ligne métastatique), les comparateurs cliniquement pertinents sont la capécitabine (XELODA) et la vinorelbine (NAVELBINE).

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT À NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	3 ^{ème} ligne et plus
	Oui	2 ^{ème} ligne et plus <u>Décision du GBA</u> : le GBA a conclu qu'un bénéfice additionnel considérable avait été prouvé pour HALAVEN dans la sous-population de patientes qui ne peuvent plus être traitées par anthracyclines et taxanes (« sous-population capécitabine, vinorelbine »).
Italie	Oui	3 ^{ème} ligne et plus
	Evaluation en cours	2 ^{ème} ligne
Royaume-Uni	Oui	3 ^{ème} ligne et plus via les Cancer Drugs Fund en Angleterre
	Evaluation en cours	2 ^{ème} ligne en Angleterre 2 ^{ème} /3 ^{ème} ligne en Ecosse et Pays de Galles
Espagne	Oui	3 ^{ème} ligne et plus après capécitabine
	Evaluation en cours	2 ^{ème} ligne

08 RAPPEL DES PRÉCÉDENTES ÉVALUATIONS

Date de l'avis	20 juillet 2011 (Inscription)
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. »
SMR	« Important »
ASMR	« 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. »

09 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni :

- une étude de phase III randomisée, ouverte ayant comparé l'éribuline en monothérapie versus capécitabine en monothérapie : étude 301 ;
- une actualisation des données de l'étude EMBRACE (305), (étude présentée et décrite dans l'avis de la Commission de la transparence du 20/07/2011), étude de phase III randomisée, ouverte ayant comparé l'éribuline en monothérapie à un traitement actif laissé au choix de l'investigateur (traitement de choix du médecin ou « TCM ») ;
- l'analyse groupée des données des deux essais de phase III cités ci-dessus (Twelves et al.³);
- trois études observationnelles françaises (l'étude ERIBEX⁴ fournie sous forme de communication écrite présentée au congrès ESMO 2014 qui ne sera pas décrite en l'absence d'accès aux données sources, l'étude rétrospective de l'observatoire Ouest/Est/Lyon fournie sous forme de communication présentée au congrès annuel de l'ASCO 2014 mais qui ne sera pas décrite non plus en l'absence d'accès aux données sources⁵, et une étude rétrospective réalisée en Franche-Comté (thèse d'exercice de médecine du Dr Paillard^{6,7})

9.1.1 Etude 301

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée en ouvert dont les objectifs étaient de démontrer la supériorité de l'éribuline seule versus capécitabine seule et de comparer leur tolérance chez 1102 patientes ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique et précédemment traitées par anthracyclines et taxanes.

A titre informatif, cette étude a permis l'obtention de l'AMM européenne dans la nouvelle indication : « en 2^{ème} ligne de traitement »

Schéma thérapeutique

La randomisation a été stratifiée selon : la région géographique (Amérique du Nord, Europe de l'ouest, Europe de l'est, Amérique latine, Afrique du Sud, Asie) et le statut de surexpression de HER2 (positif/négatif/inconnu).

Les patients du groupe éribuline ont été traités par mésylate d'éribuline à la dose de 1,4 mg/m² (soit éribuline 1,23mg /m²) en perfusion IV à J1 et J8 au cours de chaque cycle de 21 jours.

Les patients du groupe capécitabine ont été traités par capécitabine à la dose de 2 500mg/m² par voie orale en deux fois par jour de J1 à J14 au cours de chaque cycle de 21 jours.

Les patients ont été traités jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à une interruption de

³ Twelves C, Cortes J, Vahdat L, Olivo M, He Y, Kaufman PA et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;148:553-61.

⁴ Dell'Ova M et al. ERIBEX: a retrospective, international, multicenter study on the efficacy and safety of eribulin mesylate in metastatic breast cancer. *ESMO 2014. Abstract 391P.*

⁵ Patsouris A. et al Efficacy and toxicity profile of eribulin mesylate for metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) in the routine clinic: A French observational study. 2014 ASCO Annual Meeting. E11555 *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl; abstr e11555).

⁶ Paillard MJ. Efficacité, tolérance et coût de l'éribuline chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique. Thèse présentée et soutenue publiquement le 20 juin 2014 pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en médecine. Université de Franche-Comté. 2014. N° 14-033.

⁷ Paillard M-J, Curtit E, Dobi E, Mansi L, Bazan F, Villanueva C. Efficacy, safety and cost of eribulin in patients with metastatic breast cancer. *Bull Cancer.* 2015;102:737-48.

traitement pour toxicité.

Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les critères d'inclusion comprenaient notamment :

- patientes atteintes d'un carcinome du sein confirmé par examen histologique ou cytologique ;
- patientes avec un cancer du sein métastatique ayant reçu jusqu'à 3 protocoles précédents de chimiothérapie et pas plus de 2 protocoles antérieurs pour le stade métastatique :
 - les chimiothérapies antérieures, devaient avoir inclus une anthracycline et un taxane, en association ou en monothérapie, hormis en cas de contre-indication.
 - patientes avec progression de la maladie documentée, au cours de la précédente ligne de chimiothérapie.
 - les patientes présentant une tumeur HER2+ pouvaient avoir précédemment reçu du trastuzumab dans les centres/pays où le produit était disponible et les patientes avec des tumeurs aux récepteurs hormonaux positifs (RH+) devaient avoir reçu une hormonothérapie.
- espérance de vie \geq 3 mois.

Les critères de non-inclusion comprenaient notamment :

- patientes traitées par capécitabine dans une ligne de chimiothérapie antérieure ;
- métastases cérébrales, excepté si un traitement local et l'utilisation de corticoïdes étaient terminés depuis au moins 4 semaines ;
- patientes atteintes de neuropathie de grade $>$ 2 au moment de l'inclusion ;
- femmes enceintes ou qui allaitent ;
- patientes avec allogreffe nécessitant un traitement par immunosuppresseurs.

Critère principal de jugement

Les deux co-critères de jugement principaux étaient la survie globale, définie comme la durée entre la randomisation et le décès du patient et la survie sans progression définie comme la durée entre la randomisation et la survenue d'une progression tumorale ou le décès du patient.

Parmi les critères de jugements secondaires d'intérêt particulier :

La qualité de vie mesurée par questionnaires (EORTC QLC-C30)

Analyse statistique

Population ITT : Toutes les patientes randomisées

Il était prévu un total de 550 patientes dans chaque groupe de traitement pour observer une différence statistiquement significative en termes de survie globale entre les deux groupes (avec une amélioration de 3 mois de la médiane de survie globale en faveur de l'éribuline ou un hazard ratio de 0,80, en supposant une médiane de SG de 15 mois pour l'éribuline par rapport à 12 mois pour la capécitabine), avec la survenue d'au moins 905 événements, avec un risque alpha bilatéral de 0,04 et une puissance de 90%.

Les courbes de survies ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées par un test du log-rank stratifié.

La répartition pré-spécifiée dans le protocole du risque nominal alpha usuel de 0,05 entre les deux co-critères était de 0,04 pour la survie globale et de 0,01 pour la survie sans progression (règle de Bonferroni).

Résultats :

Au total, 1102 patientes ont été randomisées (population ITT) selon un ratio 1:1 soient 554 patientes dans le groupe de traitement par éribuline et 548 dans le groupe capécitabine.

Les caractéristiques des patientes étaient similaires dans les différents groupes de traitements. L'âge moyen des patientes était de 53,3 ans. L'IMC moyen des patientes était de 27,7 kg/m².

Le pourcentage de patientes d'âge compris entre 40 et 55 ans a été de 41,2% (454/1102 patientes), 32,5% (358/1102) pour les patientes âgées de 55 à 65 ans et 12,9% (142/1102) pour

les patientes âgées de 65 à 75 ans.

La majorité des patientes incluses étaient en bon état général : 97,5% avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1.

Enfin, 89,9% des patientes étaient de race caucasienne.

En termes d'expression des récepteurs tumoraux :

Le pourcentage de patientes surexprimant le récepteur HER2 (HER2+) était de 15,3% (169/1102 patientes), 68,5% (755) pour les patientes HER2- et 16,2% (178) pour les patientes dont le statut HER2 était inconnu.

Le pourcentage de patientes surexprimant le récepteur aux œstrogènes (RE+) était de 48,7% (537/1102 patientes), 40,7% (449) pour les patientes RE- et 10,5% (116) pour les patientes dont le statut RE était inconnu.

Le pourcentage de patientes surexprimant le récepteur à la progestérone (RP+) était de 41,8% (461/1102 patientes), 46,3% (510) pour les patientes RP- et 11,9% (131) pour les patientes dont le statut RP était inconnu.

Le pourcentage de patientes triple négatives (HER2-, RE-, RP-) était de 25,8% (284/1102 patientes).

Le pourcentage de patientes RE+ était supérieur dans le groupe capécitabine (50,7%) par rapport au groupe éribuline (46,8%) et le pourcentage de patientes triple négatives était inférieur dans le groupe capécitabine (24,5%) par rapport au groupe éribuline (27,1%).

En termes d'antécédents thérapeutique :

Le pourcentage de patientes n'ayant reçu :

- aucune ligne de chimiothérapie était de 20,0% (220/1102).

Le pourcentage de patientes ayant reçu :

- une première ligne de chimiothérapie était de 52,0% (573).

- une deuxième ligne de chimiothérapie était de 27,2% (300).

- plus de deux lignes de chimiothérapie était de 0,8% (9).

Le pourcentage de patientes réfractaires aux taxanes était de 46,3% (510/1102), il était de 24,8% (273) pour les patientes réfractaires aux anthracyclines et de 17,6% (194) pour les patientes réfractaires aux taxanes et aux anthracyclines.

Critères de jugements principaux

En termes de survie globale, à la date d'atteinte des événements prévus : 446 patientes étaient décédées (80,5%) dans le groupe éribuline et 459 dans le groupe capécitabine (83,8%).

Il n'y a donc pas eu de différence de survie globale entre le groupe éribuline (15,9 mois) et le groupe capécitabine (14,5 mois) : HR= 0,879 ; IC95% = [0,770 ; 1,003] ; p=0,056.

En termes de survie sans progression, à la date d'atteinte des événements prévus : 385 patientes étaient en progression tumorale ou décédées (69,5%) dans le groupe éribuline et 360 dans le groupe capécitabine (67,5%).

Il n'y a donc pas eu de différence de survie sans progression entre le groupe éribuline (4,1 mois) et le groupe capécitabine (4,2 mois) : HR= 1,079 ; IC95% = [0,932 ; 1,250] ; p=0,3045.

L'objectif principal de l'étude n'ayant pas été atteint, les résultats sur les critères secondaires ne seront pas décrits.

A titre informatif : dans une analyse exploratoire réalisée dans des sous-groupes prédéfinis, l'efficacité en termes de survie globale suggère une différence en faveur du groupe éribuline (15,9 mois) versus capécitabine (13,5 mois) dans le sous-groupe de patientes ayant une tumeur HER2- : HR=0,838, IC95%= [0,715 ; 0,983].

L'efficacité en termes de survie globale a également été en faveur du groupe éribuline (14,4 mois) versus capécitabine (9,4 mois) dans le sous-groupe de patientes triple négatives : HR=0,702, IC95%= [0,545 ; 0,906].

Néanmoins il n'est pas possible de conclure de manière robuste, l'inflation du risque alpha et donc de l'effet du traitement lié au hasard étant trop importante, ces analyses en sous-groupe sont consécutives à une analyse globale n'ayant pas atteint son objectif principal et l'erreur de type I n'est plus protégée au seuil conventionnel de 0.05.

Enfin il est important de noter que cette analyse en sous-groupes porte sur l'ensemble des patientes incluses quelle que soit la ligne de traitement et pas uniquement sur les patientes traitées en deuxième ligne de traitement.

9.1.2 Etude EMBRACE (305)

Il s'agit d'une étude de phase III ouverte randomisée ayant comparé l'éribuline (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.

Cette étude a déjà été présentée, décrite et évaluée par la Commission de la transparence dans son avis du 20/07/2011. Pour rappel, lors des précédentes analyses, la survie globale des patientes (critère de jugement principale) a été allongée dans le groupe éribuline (13,1 mois) par rapport au groupe TCM (10,6 mois) lors de l'analyse initiale (55% de décès) (HR = 0,809 ; IC95 % : [0,660 - 0,991] ; p=0,041 < 0,049) et lors de la deuxième analyse (77% de décès) avec une survie globale de 13,2 mois versus 10,5 mois (HR = 0,81, IC95% : [0,66 ; 0,991], p = 0,014).

Le laboratoire a fourni une analyse actualisée des données de survie globale après la survenue de 724 décès (représentant 95% des patientes incluses dans l'étude). Pour rappel, les résultats présentés dans l'avis du 20/07/2011 sont issus d'une analyse réalisée à l'issue de 422 événements (décès).

Les patientes ont été randomisées selon un ratio 2:1. La randomisation a été stratifiée selon : la région géographique (Amérique du Nord, Europe de l'ouest, Europe de l'est, Amérique latine, Afrique du Sud), le statut de surexpression HER2 (positif/négatif/inconnu) et le traitement antérieur par capécitabine (oui/non).

Les patientes du groupe éribuline ont été traitées par mésylate d'éribuline à la dose de 1,4 mg/m² (soit éribuline 1,23mg /m²) en perfusion IV à J1 et J8 au cours de chaque cycle de 21 jours.

Les patientes du groupe TCM ont été traitées par un traitement actif (chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie) ou des soins de support seuls.

Un total de 411 événements (décès) était nécessaire pour montrer une amélioration de la médiane de survie globale de 3 mois en faveur de l'éribuline (en supposant une médiane de SG de 12 mois pour l'éribuline par rapport à 9 mois pour le TCM ou encore un ratio des risques instantanés de décès égal à 0,75 en faveur de l'éribuline), avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5%.

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.

Parmi les critères de jugement secondaires pertinents :

- La survie sans progression évaluée par un comité indépendant
- Le taux de réponse objective (réponse complète + réponse partielle) évalué par un comité indépendant

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 « triple 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.

Critère de jugement principal

A la date d'atteinte du cut-off (17/06/2013) : 485 patientes étaient décédées (95,5%) dans le groupe éribuline et 242 dans le groupe TCM (95,3%).

La médiane de survie globale a été allongée dans le groupe éribuline (13,2 mois) par rapport au groupe TCM (10,6 mois), soit un gain absolu de 2,6 mois : HR= 0,815 ; IC95% = [0,696 ; 0,955] ; p=0,011.

L'analyse des données de survie actualisées (95% des décès au lieu de 55% puis 77% dans les analyses précédentes) montre une supériorité de l'éribuline sur le TCM en termes de médiane de survie globale ; cette différence est du même ordre que celle observée lors des analyses précédentes (13,1 mois dans le groupe éribuline versus 10,6 mois dans le groupe TCM lors de l'analyse initiale (55% de décès) et 13,2 mois versus 10,5 mois lors de la deuxième analyse (77% de décès)).

Parmi les critères de jugement secondaires :

- Il n'est pas apparu de différence de survie sans progression entre le groupe éribuline (3,6 mois) et le groupe TCM (2,2 mois) : HR= 0,856 ; IC95% = [0,708 ; 1,034] ; p=0,106.

- Le taux de réponse objective (réponse complète + réponse partielle) a été plus important dans le groupe éribuline (12,2%) par rapport au groupe TCM (4,7%) ; p=0,002.

9.1.3 Analyse groupée des études EMBRACE et 301

Il s'agit d'une analyse groupée, a posteriori, qui a inclus les patients issus des études 301 et EMBRACE. L'objectif de cette étude³, réalisée à la demande de l'EMA en vue de l'obtention de l'AMM dans l'indication « en 2^{ème} ligne de traitement et au-delà », était d'évaluer l'efficacité de l'éribuline sur un plus grand nombre de patientes et selon certains sous-groupes, dont le statut HER2 de ces patientes.

Méthodologie

Les données groupées ont été stratifiées selon : la région géographique (Amérique du Nord, Europe de l'ouest, Europe de l'est, Amérique latine, Afrique du Sud), le statut de surexpression HER2 (positif/négatif/inconnu) et le traitement antérieur par capécitabine (oui/non).

Par ailleurs, il existe une différence en termes de survie globale entre les deux études, celle-ci étant plus longue dans l'étude 301 (15,9 et 14,5 mois) par rapport à l'étude EMBRACE (13,2 et 10,5 mois) et une différence de schéma due aux différentes randomisations selon les études (1:1 versus 2:1) et donc une différence de répartition des patients selon les bras de traitement. Ainsi, l'analyse groupée a été stratifiée par étude et un modèle de cox a été utilisé pour calculer HR et p-value. Enfin, les médianes de survie ont été ajustées selon le facteur étude.

Résultats

Dans la population totale (n=1 864 patientes), la médiane de survie globale a été plus importante dans le groupe éribuline (15,2 mois chez 1 062 patientes) que dans le groupe contrôle (12,8 mois chez 802 patientes), soit un gain absolu de 2,4 mois (HR= 0,85 ; p=0,003).

Dans la sous-population des patientes avec une tumeur HER2-, quelle que soit la ligne de traitement, la médiane de survie globale suggère une différence en faveur du groupe éribuline (15,2 mois chez 748 patientes) par rapport au groupe contrôle (12,3 mois chez 572 patientes), soit un gain absolu de 2,9 mois (HR= 0,82 ; p=0,002)

Dans la sous-population des patientes avec une tumeur HER2+, quelle que soit la ligne de traitement, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre le groupe éribuline (13,5 mois chez 169 patientes) et le groupe contrôle (12,2 mois chez 123 patientes (HR= 0,82 ; p=0,135).

Dans la sous-population de patientes ayant une tumeur triple négative, quelle que soit la ligne de traitement, la médiane de survie globale suggère une différence en faveur du groupe éribuline (12,9 mois chez 243 patientes) par rapport au groupe contrôle (8,2 mois chez 185 patientes), soit un gain absolu de 4,7 mois (HR= 0,74 ; p=0,006).

9.1.4 Etudes observationnelles

Une étude rétrospective⁶ portant sur les données de la région Franche-Comté avait pour objectif d'évaluer l'efficacité, la tolérance et le coût du traitement par éribuline chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et traitées dans cette région (patientes prises en charge dans les quatre établissements autorisés de la région de Franche-Comté, traitées par éribuline entre le 13 juillet 2006 et le 1er août 2013, identifiées à partir de l'outil de prescription informatique régional de Franche-Comté «Bonne Pratique de la Chimiothérapie»).

Au total 90 patientes ont été traitées par éribuline entre juillet 2006 et octobre 2013. L'âge médian était de 62 ans. Le pourcentage de patientes ayant une tumeur exprimant les récepteurs aux oestrogènes était de 80 % (n=70), de 8% (n=7) pour les patientes HER2+ et de 14% (n=13) pour les patientes ayant une tumeur triple négative.

L'éribuline a été introduite en 2^{ème} ligne de traitement chez 2% (n=2) des patientes, en 3^{ème} ligne de traitement chez 13,5% (n=12%) des patientes, et en 4^{ème} ligne et plus chez 84,5% (n=76) des patientes. Enfin 89% d'entre elles avaient été précédemment traitées par anthracyclines et 94% par taxanes.

La médiane de survie globale a été de 10,3 mois (IC95% = [7,6 – 17,9]), la médiane de survie sans progression a été de 3,8 mois (IC95% = [2,9 – 5,0]).

Il est important de souligner qu'il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle rétrospective présentant des risques de biais de mémorisation ou de sélection. De plus, il s'agit d'une étude non-comparative (plus-value du traitement difficile à estimer). Ces résultats peuvent donc être discutés mais leur niveau de preuve reste faible.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des études cliniques

Etude 301

Les données de tolérance ont été analysées dans la population en ITT modifiée (tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement), dont les effectifs ont été les suivants :

- groupe éribuline : n = 544/554
- groupe capécitabine : n = 546/548

Le pourcentage d'arrêts de traitement pour événement indésirable a été de 7,9% (43/544) dans le groupe éribuline versus 10,4% (57/546) dans le groupe capécitabine.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été (éribuline versus capécitabine) :

- troubles gastro-intestinaux (44% versus 53%) :
 - nausées (22% versus 24%),
 - vomissements (12% versus 17%),
 - diarrhée (14% versus 29%),
- myélosuppression (63% versus 32%) :
 - neutropénie (54% versus 16%),
 - anémie (19% versus 18%),
 - leucopénie (31% versus 10%)
- fatigue (17% versus 15%),

- neuropathie périphérique (13% versus 7%),
- alopecie (35% versus 4%),
- perte d'appétit (12,5% versus 15%).

Le pourcentage d'événements indésirables de grade ≥ 3 a été plus élevé dans le groupe éribuline (65%) que dans le groupe capécitabine (46%), les principaux ayant été : neutropénie (46% versus 5%), leucopénie (15% versus 2%), en revanche le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire n'a pas été observé dans le groupe éribuline (0% versus 14,5%).

Des effets indésirables ayant entraîné le décès dans les 30 jours suivant la dernière dose de traitement ont été rapportés chez 5 patients du groupe éribuline versus 4 patients du groupe capécitabine.

La durée médiane de traitement a été de 4,2 mois dans le groupe éribuline et de 4,0 mois dans le groupe capécitabine (durée moyenne : 5,7 versus 5,7 mois).

Le nombre médian de cycles administrés a été de 6,0 cycles versus 5,0.

- Le pourcentage de patients ayant eu une réduction de dose suite à la survenue d'un événement indésirable a été de 32% (174/544) dans le groupe éribuline versus 32% (174/546) dans le groupe capécitabine.
- Le pourcentage de patients ayant eu une interruption de dose à la suite d'un événement indésirable a été de 1,8% (10/544) dans le groupe éribuline versus 0,2% (1/546) dans le groupe capécitabine.
- Le pourcentage de patients ayant eu une dose reportée suite à la survenue d'un événement indésirable a été de 32% (173/544) dans le groupe éribuline versus 36% (195/546) dans le groupe capécitabine.

Etude EMBRACE (305)

Les données de tolérance ont été analysées dans la population en ITT modifiée (tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement), dont les effectifs ont été les suivants :

- groupe éribuline : n = 503/508
- groupe TCM : n = 247/254

Les nouvelles données de tolérance ne modifient pas de manière majeure le profil de tolérance connu de l'éribuline.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 14,1% dans le groupe éribuline versus 16,2% dans le groupe TCM.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (éribuline vs TCM) ont été une asthénie (54,5% versus 40,1%), une neutropénie (52,7% versus 30,0%), une alopecie (44,7% versus 9,7%), une neuropathie périphérique (34,6% versus 16,2%), des nausées (30,5% versus 28,3%).

L'incidence des événements indésirables de grades 3-4 a été supérieure dans le groupe éribuline (grade 3 : 62,9% et grade 4 : 30,2%) à celle du groupe traité par TCM (grade 3 : 46,6% et grade 4 : 13,4%).

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les 7 derniers rapports de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 15/11/2010 au 14/05/2014. Deux nouveaux signaux de tolérance, ont été émis durant cette période et intégré au résumé des caractéristiques du produit (RCP), il s'agit de la survenue de pancréatite et de CIVD, tous deux avec une fréquence rare.

Pour rappel un plan de gestion des risques a été mis en place lors de l'AMM européenne de HALAVEN et mis à jour au cours de différents PSUR fournis par le laboratoire. Les risques importants identifiés sont les suivants :

- Myélosuppression et infections associées
- Neuropathie
- Nausées et vomissements

- Dépression et insomnies
- Tachycardie
- CIVD

09.3 Résumé & discussion

Principaux résultats d'efficacité

Evaluation d'HALAVEN en deuxième ligne de traitement :

Le laboratoire a fourni une étude de phase III randomisée, ouverte (étude 301) réalisée chez 1 102 patientes adultes ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique et précédemment traitées par anthracyclines et taxanes, quel que soit le statut HER2 de leurs tumeurs.

Il n'y a pas eu de différence en termes de survie globale (co-critère de jugement principal) entre le groupe éribuline 1,23 mg/m² en perfusion IV et le groupe capécitabine 2 500mg/m² par voie orale (15,9 mois versus 14,5 mois, HR= 0,879 IC95% [0,770 ; 1,003] ; p=0,056), ni en termes de survie sans progression entre le groupe éribuline et le groupe capécitabine (4,1 mois versus 4,2 mois HR= 1,079 IC95% [0,932 ; 1,250] ; p=0,3045).

L'objectif principal de l'étude n'a pas été atteint.

Dans une analyse de sous-groupes prédéfinis, l'efficacité en termes de survie globale suggère une différence en faveur du groupe éribuline versus capécitabine dans le sous-groupe de patientes HER2- (15,9 mois versus 13,5 mois HR=0,838 IC95%= [0,715 ; 0,983]). Dans le sous-groupe des patientes triple négatives l'efficacité en termes de survie globale a également été en faveur du groupe éribuline versus capécitabine (14,4 mois versus 9,4 mois HR=0,702 IC95%= [0,545 ; 0,906]).

Il ne peut être tiré de conclusion de ces résultats, l'inflation du risque alpha n'ayant pas été maîtrisée ; la probabilité que cette différence soit liée au hasard est trop importante. Seule une analyse par méthode hiérarchique séquentielle ayant intégrée ce sous-groupe dans la hiérarchie des critères de jugement (critère clef secondaire) aurait permis de conclure de manière fiable et robuste à une différence significative dans ces sous-groupes. Enfin il est important de noter que cette analyse en sous-groupes porte sur l'ensemble des patientes incluses quelle que soit la ligne de traitement et pas uniquement sur les patientes traitées en deuxième ligne de traitement.

Evaluation d'HALAVEN en troisième ligne de traitement et plus :

Le laboratoire a fourni une analyse actualisée des données de l'étude EMBRACE (305 déjà présentée, décrite et évaluée par la commission de la Transparence dans son avis du 20/07/2011. Il s'agit des données de survie globale après la survenue de 724 décès (représentant 95% des patientes incluses dans l'étude)

Dans cette étude de phase III ouverte randomisée réalisée 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, la médiane de survie globale a été supérieure dans le groupe éribuline à celle du groupe traitement au choix du médecin avec 13,2 mois versus 10,6 mois, soit un gain absolu de 2,6 mois (HR= 0,815 ; IC95% [0,696 ; 0,955] ; p=0,011).

L'analyse de ces données actualisées de survie (95% des décès au lieu de 55% puis 77% dans les analyses précédentes) confirment la supériorité de l'éribuline sur le groupe traitement au choix du médecin en termes de médiane de survie globale. Cette différence est du même ordre que celle observée lors des analyses précédentes avec 13,1 mois dans le groupe éribuline versus 10,6 mois dans le groupe traitement au choix du médecin lors de l'analyse initiale (55% de décès) et 13,2 mois versus 10,5 mois lors de la deuxième analyse (77% de décès).

Evaluation d'HALAVEN en deuxième ligne et plus :

Le laboratoire a fourni une l'analyse groupée qui a inclus les patients issus des études 301 et EMBRACE. Cette analyse a été réalisée à la demande de l'EMA. Dans la population totale (n=1 864 patientes), la médiane de survie globale a été plus importante dans le groupe éribuline (15,2 mois chez 1 062 patientes) que dans le groupe contrôle (12,8 mois chez 802 patientes), soit un gain absolu de 2,4 mois (HR= 0,85 ; p=0,003).

Dans la sous-population des patientes avec une tumeur HER2-, quelle que soit la ligne de traitement, la médiane de survie globale suggère une différence en faveur du groupe éribuline (15,2 mois chez 748 patientes) par rapport au groupe contrôle (12,3 mois chez 572 patientes), soit un gain absolu de 2,9 mois (HR= 0,82 ; p=0,002)

Dans la sous-population des patientes avec une tumeur HER2+, quelle que soit la ligne de traitement, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre le groupe éribuline (13,5 mois chez 169 patientes) et le groupe contrôle (12,2 mois chez 123 patientes (HR= 0,82 ; p=0,135).

Dans la sous-population de patientes ayant une tumeur triple négative, quelle que soit la ligne de traitement, la médiane de survie globale suggère une différence en faveur du groupe éribuline (12,9 mois chez 243 patientes) et le groupe contrôle (8,2 mois chez 185 patientes), soit un gain absolu de 4,7 mois (HR= 0,74 ; p=0,006).

Cette analyse présente plusieurs faiblesses statistiques et méthodologiques qui doivent être soulignées : les biais de confusion et de sélection liés à une analyse groupée de patients issus de différentes études (différents comparateurs, différentes lignes de traitement,...). Par ailleurs l'ensemble des patients ont été inclus quelle que soit la ligne de traitement au cours de laquelle l'éribuline a été utilisée. En conséquence, ces résultats ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire et ne permettent pas une quantification précise et fiable de l'effet du traitement.

L'étude observationnelle de la région Franche-Comté avait pour objectif d'évaluer rétrospectivement l'efficacité, la tolérance et le coût du traitement par éribuline chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (n=90) et traitées par éribuline entre juillet 2006 et octobre 2013 (patientes ayant une tumeur exprimant les récepteurs aux oestrogènes était de 80 % (n=70), 8% (n=7) pour les patientes HER2+ et 14% (n=13) pour les patientes ayant une tumeur triple négative), la survie globale a été de 10,3 mois (IC95% = [7,6 – 17,9]) et la médiane de survie sans progression a été de 3,8 mois (IC95% = [2,9 – 5,0]).

L'éribuline a été introduite en 2^{ème} ligne de traitement chez 2% (n=2) des patientes, en 3^{ème} ligne de traitement chez 13,5% (n=12%) des patientes, et en 4^{ème} ligne et plus chez 84,5% (n=76) des patientes. Enfin 89% d'entre elles avaient été précédemment par anthracyclines et 94% par taxanes.

Il est important de souligner qu'il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle rétrospective présentant des risques de biais de mémorisation. De plus, il s'agit d'une étude non-comparative (plus-value du traitement difficile à estimer). Ces résultats peuvent donc être discutés mais leur niveau de preuve reste faible.

Principaux résultats de tolérance

Dans cette nouvelle indication, les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'éribuline versus capécitabine ont été la neutropénie (54% versus 16%), la leucopénie (31% versus 10%), l'anémie (20% versus 18%), l'alopécie (35% versus 4%) et les neuropathies périphériques (13% versus 7%), en revanche les troubles digestifs ont été plus fréquemment observés avec la capécitabine (44% versus 53% dont diarrhées 14% versus 29%).

Le pourcentage d'événements indésirables de grade ≥ 3 a été plus élevé dans le groupe éribuline (65%) que dans le groupe capécitabine (46%), les principaux ayant été : neutropénie (53% versus 5%), leucopénie (15% versus 2%), Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied) (0% versus 14,5%).

Ces spécialités ne présentent pas les mêmes problèmes de tolérance.

Enfin, le pourcentage d'arrêts de traitement pour événement indésirable a été de 7,9% (43/544) dans le groupe éribuline versus 10,4% (57/546) dans le groupe capécitabine.

Les données de tolérance fournies dans cette nouvelle indication sont comparables au profil de tolérance connu jusqu'à présent pour l'éribuline.

09.4 Programme d'études

Les principales études de phase III internationales en cours sont les suivantes :

- Etude de phase III versus vinorelbine, cancer du sein en 3^{ème} ligne de traitement chez 450 patientes (Chine)

- Etude de phase III versus paclitaxel, cancer du sein en 1^{ère} et 2^{ème} ligne de traitement chez 900 patientes (Etats-Unis)

010 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Selon les recommandations internationales (ESMO 2014², ASCO 2014⁸, NCCN⁹), le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique dépend :

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

Les critères prédictifs de réponse à certains traitements sont précisés par l'examen anatomopathologique, qui apprécie l'expression des récepteurs :

- hormonaux, à savoir les récepteurs aux œstrogènes (RE) et/ou à la progestérone (RP) : pour la sensibilité à l'hormonothérapie ;
- de l'HER2 : sensibilité pour une thérapie ciblant le récepteur HER2.

Dans le cas d'une maladie métastatique sensible aux manipulations hormonales (récepteurs hormonaux positifs) et en l'absence de facteurs de mauvais pronostic (atteinte multiviscérale) ou d'une maladie rapidement évolutive, le traitement de première ligne est l'hormonothérapie^{2,8}. Le choix de l'hormonothérapie est orienté selon le statut ménopausique de la patiente. Il n'y a pas d'indication aux inhibiteurs de l'aromatase chez la femme non ménopausée.

Dans le cas d'une surexpression tumorale du récepteur HER2 :

- le traitement en situation adjuvante d'un cancer du sein localement avancé (HER2+), pour lequel une chimiothérapie complémentaire a été retenue, compte tenu des facteurs pronostics, est un traitement à base d'HERCEPTIN (trastuzumab), en association à une chimiothérapie à base de taxane +/- anthracycline (de façon séquentielle) intervenant avant (néo-adjuvant) ou après (adjuvant) une intervention chirurgicale (mastectomie ou tumorectomie) avec prélèvement du ganglion sentinelle et +/- curage axillaire au cas par cas.

- le traitement de première ligne de la maladie métastatique est un traitement à base d'HERCEPTIN (trastuzumab), en association à la chimiothérapie et/ou à une hormonothérapie. Le traitement standard de première ligne du cancer du sein métastatique HER2+ est constitué du trastuzumab en association à une chimiothérapie contenant un taxane (docétaxel ou paclitaxel). Au regard du traitement conventionnel et compte tenu d'un bénéfice démontré sur la survie sans progression, le pertuzumab (PERJETA) en association au trastuzumab et au docétaxel est une nouvelle modalité de prise en charge du cancer du sein métastatique HER2+ en première ligne de traitement. Les recommandations américaines du NCCN⁹ qualifient l'ajout du pertuzumab à la bithérapie par trastuzumab et taxane comme une option à préférer à la bithérapie. En cas d'expression de récepteurs hormonaux, ces traitements peuvent être associés à une hormonothérapie.

Dans le cas d'une non-expression tumorale du récepteur HER2 (patientes dites HER2-) :

- dans le cancer du sein localement avancé, le traitement néo-adjuvant ou adjuvant par chimiothérapie est habituellement proposé en cas de caractère triple négatif (non-expression des récepteurs hormonaux RE et RP et du récepteur HER2), sauf en cas d'âge avancé ou de facteurs de co-morbidité. La chimiothérapie peut associer une anthracycline et un taxane de façon

⁸ Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2014;32:3307-29.

⁹ NCCN clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer Version2.2015

séquentielle, avant (néo-adjuvant) ou après (adjuvant) la chirurgie du sein et de l'aire axillaire au cas par cas². Dans le cas d'une tumeur HER2- et récepteurs hormonaux (RH) positifs, une chimiothérapie adjuvante sera discutée en fonction des autres facteurs pronostics (envahissement ganglionnaire, grade SBR...)

- le traitement de première ligne de la maladie métastatique est une monothérapie séquentielle² par taxane ou anthracycline pour les patientes n'ayant pas encore reçu ces molécules ou pour lesquels ces chimiothérapies ne sont pas contre-indiquées². Les protocoles associant plusieurs molécules en première lignes doivent être réservés aux patientes atteintes d'un cancer à progression rapide ou de métastases viscérales mettant en jeu le pronostic vital^{2,8,9}. Pour rappel, les patientes RH+ HER2- il est aussi possible d'utiliser une hormonothérapie en cas de maladie sans atteinte multiviscérale et d'évolution lente.

Place dans la stratégie thérapeutique

L'éribuline (HALAVEN) en monothérapie en 2^{ème} ligne est une alternative thérapeutique aux autres monothérapies recommandées, à savoir la capécitabine (XELODA) et la vinorelbine (NAVELBINE), dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, chez les patientes HER2- dont la maladie a progressé.

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, l'éribuline (HALAVEN) en monothérapie en 3^{ème} ligne et plus représente une option thérapeutique à ce stade de la maladie.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 En 2^{ème} ligne d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé

► Le cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable, est une pathologie grave, qui engage le pronostic vital.

► Il s'agit d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'HALAVEN en monothérapie en deuxième ligne de traitement est faible en raison des résultats négatifs de l'étude de supériorité en termes d'efficacité et de l'absence d'étude de non-infériorité.

► Il existe des alternatives thérapeutiques en deuxième ligne de traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique représentées par la capécitabine (XELODA) et la vinorelbine (NAVELBINE).

► Il s'agit d'un traitement de deuxième intention après échec d'une chimiothérapie à base d'anthracyclines ou de taxanes.

► Intérêt de santé publique :

En France métropolitaine, l'incidence du cancer du sein est estimée à environ 48 800 nouveaux cas par an (INCA 2014)¹. Il se situe au premier rang des cancers par sa fréquence avec 31,5% des nouveaux cas de cancers chez la femme¹. Il représente également la première cause de décès par cancer chez la femme, avec près de 11 900 décès estimés en 2012, ce qui représente 18,8 % des décès féminins par cancer.

L'incidence de ce cancer qui a beaucoup augmenté entre 1980 et 2000 est en diminution depuis 2005, avec 56,3 cas pour 100 000 personnes-années en 1980, 97,8 en 2005 et 88,0 en 2012. La mortalité est restée relativement stable jusqu'aux alentours de 1995 puis a diminué significativement jusqu'en 2012, avec une diminution moyenne de la mortalité de - 0,6 % par an entre 1980 et 2012, et de - 1,5 % par an entre 2005 et 2012.

Environ 30% des cancers du sein diagnostiqués à un stade avancé s'accompagnent d'une surexpression de la protéine HER2 (HER2+) qui est associée à un pronostic plus défavorable.

En France, le poids sur la santé publique du cancer du sein est donc important (939 297 DALYS, zone Euro A, estimation 2004). Malgré le plus faible nombre de patientes concernées, le fardeau concernant la sous-population de patientes atteintes d'un cancer (HER2 -) localement avancé ou métastatique susceptibles de recevoir HALAVEN en deuxième ligne et plus (ayant reçu préalablement une anthracycline et un taxane) est considéré comme modéré à important notamment en raison de la plus forte morbi-mortalité associée.

L'amélioration de la qualité de la prise en charge et de la qualité de vie des patients atteints de cancers constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 49 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2014-2019, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011).

Les résultats des essais cliniques disponibles chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, déjà prétraitées pour ce stade, à savoir deux études de phase III randomisées ouvertes comparant l'éribuline à respectivement la capécitabine (pour l'étude 301) ou le traitement actif au choix du médecin (pour l'étude EMBRACE) ont montré notamment :

- Dans l'étude EMBRACE, limitée en 3^{ème} ligne et plus, le maintien à long terme (6 ans) d'un gain en termes de médiane de survie globale de 2,7 mois en faveur d'HALAVEN ;
- Dans l'étude 301, en 2^{ème} ligne et plus, il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes en termes de médiane de survie globale (environ 15 mois dans les deux groupes) et de survie sans progression (environ 4 mois) avec toutefois une différence sur la survie globale existant dans le sous-groupe de patientes HER2- (gain de 2,4 mois) et celui des patientes « triple négatives » (gain de 5 mois). Toutefois, il s'agit de résultats d'analyses en sous-groupes dont la robustesse n'est pas assurée.
- L'analyse groupée de ces deux études n'apporte pas d'éléments supplémentaires pour l'évaluation de la spécialité HALAVEN.

L'impact sur la qualité de vie (QLQ-C30 et QLQ-BR23) n'est pas démontré au vu des données fournies montrant à la fois des améliorations et des dégradations des scores selon les aspects considérés.

Ainsi ces données ne permettent pas de conclure à l'existence d'un impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité HALAVEN.

La transposabilité de ces résultats à la pratique clinique n'est pas assurée en raison :

- de la présence de patientes HER2+ pour lesquelles la stratégie thérapeutique actuelle en première et deuxième ligne est différente,
- du profil des patientes traitées dans les essais (20% de patientes en premier ligne de traitement),
- du nombre très faible de patientes françaises.

Par ailleurs, il n'est pas attendu de la spécialité HALAVEN d'impact sur l'organisation des soins.

La spécialité HALAVEN ne devrait pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié. En conséquence il n'est pas attendu d'impact de HALAVEN sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HALAVEN 0,44 mg/ml, solution injectable est important après au moins 1 protocole de chimiothérapie dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes ayant une tumeur HER2-.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

11.1.2 En 3^{ème} ligne et plus d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé

► Le cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable, est une pathologie grave, qui engage le pronostic vital.

► Il s'agit d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effet indésirables d'HALAVEN en monothérapie en troisième ligne de traitement et plus est modéré.

► Il existe peu d'alternatives médicamenteuses à ce stade de la maladie.

► Il s'agit d'un traitement de troisième intention et plus après échec d'une chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes.

► Intérêt de santé publique :

Comme spécifié ci-dessus, la spécialité HALAVEN ne devrait pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié. En conséquence il n'est pas attendu d'impact de HALAVEN sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HALAVEN 0,44 mg/ml, solution injectable reste important après au moins 2 protocoles de chimiothérapie dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de démonstration d'une efficacité ou d'une tolérance supérieure à la stratégie thérapeutique existante en 2^{ème} ligne de traitement d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé, HALAVEN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) vis-à-vis des traitements utilisés à ce stade, à savoir XELODA et NAVELBINE.

Les nouvelles données d'efficacité sur HALAVEN en 3^{ème} ligne de traitement et plus d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé, confirmant les résultats précédemment appréciés par la Commission, HALAVEN continue à apporter une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV).

011.3 Population cible

La population cible d'HALAVEN correspond aux patientes ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, ayant déjà reçu une première ligne de chimiothérapie à base d'anthracyclines et/ou de taxanes :

- sans surexpression HER2 et éligibles à une deuxième ligne de chimiothérapie,
- avec ou sans surexpression HER2 et éligibles à une troisième ligne de traitement et plus.

Selon une analyse du PMSI, en 2014, le nombre de patientes traitées par chimiothérapie, ayant un cancer du sein métastatique était de 22 716. Parmi ces patientes, 80% avaient une tumeur HER2- soit 18 172 patientes.

Enfin, 80% des patientes HER2- ayant reçu une première ligne de chimiothérapie, ont reçu une deuxième ligne de chimiothérapie soit 14 537.

Par conséquent la population cible d'HALAVEN est estimé au maximum à 14 537 patientes.