



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 décembre 2009

REMOVAB 10 microgrammes, solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 seringue pré-remplie (CIP : 575 535-8)

REMOVAB 50 microgrammes, solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 seringue pré-remplie (CIP : 575 536-4)

Laboratoires FRESENIUS BIOTECH GMBH

catumaxomab

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

L01XC09

Date de l'AMM centralisée : 20 avril 2009

Motif de la demande : Inscription Collectivités

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

catumaxomab

1.2 Originalité

Le catumaxomab est un anticorps monoclonal hybride de rat/souris dirigé spécifiquement contre la molécule d'adhésion cellulaire épithéliale (EpCAM) et l'antigène CD3. L'antigène EpCAM est surexprimé dans la plupart des carcinomes. Le CD3 est exprimé sur les lymphocytes T matures au sein du récepteur du lymphocyte T.

1.3 Indication

« L'utilisation de Removab est indiquée pour le traitement intrapéritonéal de l'ascite maligne chez les patients atteints de carcinomes EpCAM-positifs lorsque le traitement standard n'est pas disponible ou lorsque celui-ci n'est plus utilisable. »

1.4 Posologie

« L'administration de Removab doit être réalisée en quatre perfusions intrapéritonéales :

1^{ère} dose : 10 microgrammes au jour 0

2^{ème} dose : 20 microgrammes au jour 3

3^{ème} dose : 50 microgrammes au jour 7

4^{ème} dose : 150 microgrammes au jour 10

Une pause d'au moins deux jours doit être respectée entre chaque perfusion. Ce délai entre les perfusions peut être prolongé en cas de réaction indésirable le justifiant. La durée totale du traitement ne doit pas dépasser 20 jours. Aucune réduction posologique de Removab n'a été étudiée au cours des essais cliniques.»

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents antinéoplasiques
L01X	Autres antinéoplasiques
L01XC	Anticorps monoclonaux
L01XC09	catumaxomab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte 3 études de phase II non comparatives et une étude comparative (IP-REM-AC-01). Seule l'étude comparative est analysée ci-après.

3.1. Efficacité

Etude (IP-REM-AC-01) de phase II/III randomisée, ouverte, ayant comparé l'efficacité et la tolérance de REMOVAB associé à la paracentèse versus la paracentèse seule, chez 258 patients atteints d'ascite maligne symptomatique due à un carcinome EpCAM-positif¹. Les patients inclus ne devaient pas relever d'un traitement par chimiothérapie systémique.

REMOVAB a été administré en quatre perfusions intrapéritonéales aux doses croissantes de 10 (jour 0), 20 (jour 3), 50 (jour 7) et 150 (jour 10) microgrammes.

Le critère principal était la durée de survie sans ponction, définie comme le délai jusqu'à la première ponction thérapeutique nécessaire de l'ascite ou jusqu'au décès, selon l'événement survenant en premier.

Les critères secondaires d'efficacité ont été la survie globale, la survie sans progression, la réponse tumorale et l'évaluation des signes et des symptômes liés à l'ascite.

Les critères d'inclusion :

- cancer histologiquement confirmé ;
- présence d'une ascite maligne symptomatique ;
- présence des cellules tumorales exprimant EpCAM dans le liquide de l'ascite ;
- indice de Karnofsky \geq 60% ;
- espérance de vie > 8 semaines ;
- traitement par ponction d'ascite dans les 5 semaines avant l'inclusion dans l'étude ;
- cancer réfractaire/résistant à la chimiothérapie.

Résultats :

Les résultats disponibles sont issus d'un suivi de 4 mois. Au-delà de cette période, les patients du groupe témoin ayant eu au moins une ponction thérapeutique d'ascite ont été traités par REMOVAB.

L'âge médian des patients était de près de 59 ans. Environ 63% des patients avaient eu antérieurement une seule ponction d'ascite.

En raison d'une différence de pronostic², les patients ont été stratifiés en 2 groupes : ascite due à un cancer ovarien (n=129) et ascite liée à un cancer non ovarien (n=129). Dans le type non ovarien, 51% étaient atteints d'un cancer gastrique, 10% d'un cancer du sein, 7% d'un cancer du pancréas, 6% d'un cancer colorectal et 26% d'autres types de cancer épithélial.

¹ L'antigène EpCAM est surexprimé dans la plupart des carcinomes

² La présence d'ascite n'est pas toujours péjorative dans le cancer de l'ovaire et peut se voir au premier stade de la maladie (stade Ic de la classification FIGO).

Tableau 1 : Résultats de l'étude IP-REM-AC-01 concernant l'efficacité (durée de survie sans ponction et délai jusqu'à la première ponction thérapeutique nécessaire)

	Paracentèse + REMOVAB (n = 170)	Paracentèse seule (n = 88)
Durée médiane de survie sans ponction (jours)	46	11
IC à 95 % pour la médiane (jours)	[31 ; 49]	[9 ; 16]
Valeur de p (test logarithmique par rang)	< 0,0001	
Rapport de risque (RR)	0,310	
IC à 95 % pour le RR	[0,228 ; 0,423]	
Délai médian jusqu'à la première ponction thérapeutique d'ascite nécessaire (jours)	77	13
IC à 95 % pour la médiane (jours)	[62 ; 104]	[9 ; 17]
Valeur de p (test logarithmique par rang)	< 0,0001	
Rapport de risque (RR)	0,169	
IC à 95 % pour le RR	[0,114 ; 0,251]	

La différence moyenne entre les groupes de traitement en termes de survie sans ponction (critère principal) a été de 35 jours [IC 95%: 25; 45 ; p <0,0001].

Dans tous les sous groupes d'analyse, ce délai a été plus long dans le groupe REMOVAB que dans le groupe témoin. Pour le sous groupe de patients atteints d'un cancer ovarien, la différence moyenne entre les groupes a été de 41 jours [IC 95%: 32; 50] et pour le sous groupe de patients atteints d'un cancer non ovarien de 23 jours [IC 95%: 8; 38].

La survie globale :

La médiane de survie globale n'a pas différé entre les deux groupes : 72 jours dans le groupe REMOVAB vs 68 jours dans le groupe témoin.

La survie sans progression :

Aucune analyse groupée n'a été effectuée pour ce paramètre d'efficacité. Pour les patients atteints de cancer de l'ovaire, la médiane de survie sans progression a été significativement plus longue dans le groupe catumaxomab que dans le groupe témoin (p <0,0001). Pour toutes les patientes atteintes de cancer de l'ovaire, aucune différence statistiquement significative n'a été observée.

La réponse tumorale :

Aucune analyse groupée n'a été effectuée pour ce paramètre d'efficacité. Pour les sous groupes, les résultats sur les taux de réponse tumorale selon les critères RECIST n'ont pas été concluants en raison du nombre faible de patients avec tumeur mesurable et du temps court de suivi dans le groupe témoin.

Les signes et symptômes liés à l'ascite :

La proportion de patients ne présentant ni symptômes ni signes liés à l'ascite 8 jours après la dernière injection ou la dernière ponction a été de 71% dans le groupe REMOVAB et de 59% dans le groupe témoin. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait d'une différence du nombre de ponctions réalisées dans chacun des groupes ; les

patients du groupe REMOVAB ont été ponctionnés quatre fois plus que ceux du groupe témoin.

Compte tenu de la méthodologie de l'étude (ouverte), les données de qualité de vie sont difficiles à interpréter.

Environ 98% des patients du groupe REMOVAB ont été hospitalisés pendant une période médiane de 11 jours.

3.2. Tolérance

Un arrêt de traitement pour événement indésirable a été observé chez 7% des patients du groupe REMOVAB. Les effets indésirables les plus fréquents ont été liés à la libération de cytokines. Ces réactions ont été fréquemment observées pendant et après la perfusion de REMOVAB ; elles ont été de grade 1 ou 2 et ont été totalement réversibles. Une pyrexie de grade 3 (5%), des vomissements (3,9%), des nausées (2,3%), une dyspnée (1,6%), une hypotension (1,2%), une hypertension (0,8%) et des frissons (0,8%) ont été signalés. Des cas de dyspnée et d'hypotension de grade 4 ont également été signalés chez un patient chacune.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de REMOVAB ont été évaluées dans une étude ouverte randomisée chez 258 patients atteints d'ascite maligne symptomatique due à un carcinome EpCAM-positif. L'objectif de l'étude était de comparer REMOVAB associé à la paracentèse versus la paracentèse seule. Les patients inclus ne devaient pas relever d'un traitement par chimiothérapie systémique. Environ 60% des patients avaient eu antérieurement une seule ponction d'ascite.

REMOVAB a été administré en quatre perfusions intrapéritonéales, chacune précédée d'une ponction, aux doses croissantes de 10 (jour 0), 20 (jour 3), 50 (jour 7) et 150 (jour 10) microgrammes nécessitant 11 jours d'hospitalisation.

La survie sans ponction (critère principal) a été significativement plus longue dans le groupe REMOVAB que dans le groupe témoin. Dans l'analyse groupée, la différence moyenne entre les groupes a été de 35 jours (IC 95% [25; 45] ; $p < 0,0001$). Dans le sous groupe de patients atteints d'un cancer ovarien, la différence moyenne entre les groupes a été de 41 jours (IC 95% [32; 50]) et dans le sous groupe de patients atteints d'un cancer non ovarien de 23 jours (IC 95% [8; 38]).

La médiane de survie globale n'a pas différé entre les deux groupes : 72 jours dans le groupe REMOVAB vs 68 jours dans le groupe témoin.

Aucune analyse groupée n'a été effectuée pour la survie sans progression et la réponse tumorale.

Après un suivi de 4 mois, les patients du groupe témoin ayant eu au moins une ponction thérapeutique d'ascite ont été traités par REMOVAB. Du fait du suivi court, l'appréciation du nombre de ponctions évitées n'a pas été possible.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été liés à la libération de cytokines (fièvre, nausées, vomissements, hypotension). Ces réactions, fréquemment observées pendant et après la perfusion de REMOVAB, ont été de faible intensité (grade 1 ou 2) et transitoires.

La commission note :

- un nombre de 4 ponctions avec REMOVAB vs 1 dans le groupe témoin
- une durée de suivi courte de l'étude (4 mois)
- le grand nombre de patients inclus en stade précoce d'atteinte péritonéale (environ deux tiers avaient eu antérieurement une seule ponction d'ascite)
- la nécessité d'une hospitalisation de 11 jours pour l'administration du traitement alors qu'on ne dispose pas de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie chez ces patients
- l'absence de donnée sur une ré-administration du traitement notamment dans l'ascite d'origine ovarienne dont l'évolution peut durer plusieurs mois.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'ascite maligne, signe d'un état avancé de la maladie cancéreuse, est souvent rencontrée en phase métastatique. Il s'agit d'une affection grave dont les complications (détresse respiratoire, occlusion intestinale) peuvent engager le pronostic vital ;

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée palliative ;

Il s'agit d'un traitement local intrapéritonéal chez des patients ne relevant pas d'une chimiothérapie systémique ;

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée ;

Le rapport efficacité / effets indésirables est faible ;

Intérêt de santé publique attendu :

Le fardeau représenté par les ascites malignes en phase avancée de cancer épithélial est difficilement quantifiable.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Cancer, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Compte tenu de la qualité insuffisante de la démonstration (une seule étude de phase II/III ouverte avec déséquilibre entre le nombre de ponctions réalisées entre les groupes, cross-over et suivi insuffisant) et de la durée d'hospitalisation qu'impose la mise en œuvre du traitement, il n'est pas possible de présumer d'un impact de REMOVAB sur la qualité de vie des patients traités. Par ailleurs, aucun impact en termes de mortalité n'a été démontré.

De plus, la transposabilité des résultats n'est pas assurée. Le profil des patients en pratique courante différera probablement de celui des patients inclus dans l'étude (notamment en raison du nombre limité de ponctions d'ascite antérieures).

Ainsi, REMOVAB n'est donc pas susceptible d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour REMOVAB dans cette indication.

Le service médical rendu par ces spécialités est faible.

4.2. Amélioration du service médical rendu

REMOVAB n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge de l'ascite maligne chez les patients atteints de carcinomes EpCAM-positifs lorsque le traitement standard n'est pas disponible ou lorsque celui-ci n'est plus utilisable.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de l'ascite maligne dépend de la sensibilité ou pas de la tumeur primitive à la chimiothérapie systémique. En cas de réponse, la réduction de la production de l'ascite et le soulagement des symptômes peut être atteint. Toutefois, la plupart des patients présentant une ascite ont déjà été traités par plusieurs lignes de traitement et leur maladie est devenue réfractaire à la chimiothérapie systémique.

Les chimiothérapies intrapéritonéales peuvent être administrées dans les carcinomes péritonéales d'origine digestive (gastrique, colique, rectale) ou ovarienne : dans ce type de cancers, la chimiothérapie intrapéritonéale est utilisée à titre anti-tumoral (bléomycine, mitoxantrone)^{3 4 5}. Cependant son efficacité est modeste et aucun médicament ne dispose

³ Maiche AG. Management of peritoneal effusion with intracavitary mitoxantrone or bleomycin. Anticancer Drugs. 1994;5:305-308.

d'une AMM. A ce stade de la maladie, le traitement standard de l'ascite maligne est la ponction itérative à visée symptomatique. REMOVAB constitue un traitement intrapéritonéal de l'ascite néoplasique récidivante ne relevant pas d'un traitement systémique.

4.4. Population cible

La population cible de REMOVAB correspond aux patients ayant une ascite néoplasique récidivante ne relevant pas d'un traitement systémique, un score de Karnofsky > 60 et une espérance de vie > 8 semaines (conformément aux critères d'inclusion de l'étude pivot).

Selon les données PMSI 2007, le nombre de patients ayant recours à un traitement d'évacuation d'ascite d'origine néoplasique a été de 3 600 patients et ceux ayant une ascite récidivante (un nombre de séjour \geq à 2) 1 633 patients.

On ne dispose pas de donnée précise sur le pourcentage de patients ne relevant pas d'une chimiothérapie systémique, ayant un score de Karnofsky > 60 et une espérance de vie > 8 semaines. Selon les experts, il peut être estimé à environ la moitié des cas.

La population cible de REMOVAB peut donc être évaluée à environ 800 patients 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 Ostrowski MJ, Halsall GM. Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions: a multicenter study. *Cancer Treat Rep.* 1982;66:1903-7.

⁵ Rosenberg S, Courtney A, Nemcek AA Jr, Omary RA. Comparison of percutaneous management techniques for recurrent malignant ascites. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15(10):1129-31.