

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 décembre 2013

ERIVEDGE 150 mg, gélule

B/28 (CIP : 34009 274 767 7 8)

Laboratoire ROCHE

DCI	vismodegib
Code ATC (2012)	L01XX43 (antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Erivedge est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de : <ul style="list-style-type: none">• carcinome baso-cellulaire métastatique symptomatique (CBCm)• carcinome baso-cellulaire localement avancé (CBCla) pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées. »

SMR	Le service médical rendu par ERIVEDGE est important dans l'indication de l'AMM.
ASMR	En tenant en compte à la fois du niveau de démonstration (données d'efficacité limitées à une étude de phase II non comparative) et de l'absence d'alternative validée dans la prise en charge du carcinome basocellulaire métastatique et du carcinome basocellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées, la Commission estime que ERIVEDGE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) à la stratégie de prise en charge de ces cancers.
Place dans la stratégie thérapeutique	ERIVEDGE représente un traitement de recours réservée aux patients atteints d'un CBC métastatique ou localement avancé ne relevant pas d'un traitement par chirurgie ou radiothérapie. La mise en place de ce traitement doit être décidée en RCP.
Recommandation de la Commission	La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ERIVEDGE 150 mg, gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et à la posologie de l'AMM.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale d'octroi : 12 juillet 2013 (européenne centralisée) <u>AMM conditionnelle</u> : <ul style="list-style-type: none">Mise à jour des données de sécurité de la population de tolérance groupée (échéance : juin 2014), l'analyse finale de l'étude SHH4476g (étude pivot) et l'analyse intermédiaire de l'étude MO25616 sur 500 patients avec un suivi potentiel d'un an.Données supplémentaires de sécurité et d'efficacité chez les patients atteints de CBCm (échéance : juin 2015) ATU nominative préalable à l'AMM
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en oncologie.

Classification ATC	2012 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XX Autres antinéoplasiques L01XX43 Vismodegib
--------------------	--

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité ERIVEDGE 150 mg, gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

ERIVEDGE est un médicament à base de vismodegib, un inhibiteur sélectif de la voie de signalisation Hedgehog (Hh), impliquée dans plus de 90% des carcinomes baso-cellulaires (CBC).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « Erivedge est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de:
- carcinome baso-cellulaire métastatique symptomatique (CBCm)
 - carcinome baso-cellulaire localement avancé (CBCla) pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées. »

04 POSOLOGIE

« Erivedge doit être uniquement prescrit par ou sous le contrôle d'un médecin spécialiste expérimenté dans la gestion de l'indication autorisée.

Posologie

La dose recommandée est une gélule de 150 mg, une fois par jour.

Omission d'une dose

Si une dose est omise, les patients doivent être informés de ne pas prendre la dose oubliée, mais de reprendre le traitement à la prochaine dose planifiée.

Durée du traitement

Dans les essais cliniques, le traitement par Erivedge a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Des interruptions de traitement allant jusqu'à 4 semaines ont été autorisées en fonction de la tolérance individuelle.

Le bénéfice de la poursuite du traitement doit être évalué régulièrement, la durée optimale de traitement étant variable d'un patient à l'autre.

Populations particulières:

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2 du RCP). Sur un total de 138 patients inclus dans 4 essais cliniques évaluant Erivedge dans le carcinome baso-cellulaire avancé, environ 40 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence globale relative à la sécurité et l'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

Patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique

La sécurité et l'efficacité de Erivedge n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP). Aucune recommandation de posologie spécifique pour ces patients n'est disponible. Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère doivent être surveillés attentivement pour les effets indésirables.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Erivedge chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Pour des raisons de sécurité (voir rubriques 4.4 et 5.3 du RCP), Erivedge ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Erivedge s'administre par voie orale. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). Elles ne doivent pas être ouvertes afin d'éviter l'exposition involontaire des patients et des professionnels de santé. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le carcinome baso-cellulaire (CBC) est le cancer le plus fréquent et représente environ 80% des cancers de la peau non-mélanomes. La plupart des CBC sont facilement traités par chirurgie, voire par radiothérapie. Très rarement, ces lésions progressent vers des formes avancées qui ne permettent plus de recourir à la chirurgie ou à la radiothérapie (carcinome baso-cellulaire localement avancé, ou CBCla). Encore plus rarement, ces lésions s'étendent à des sites distants (carcinome baso-cellulaire métastatique, ou CBCm).

La morbidité associée à ces formes avancées (CBCm et CBCla pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées) est majeure, en raison de la localisation essentiellement au niveau du visage et des autres parties photoexposées, de la taille des lésions, des destructions locales ou de la dissémination à distance pour les formes métastatiques. Les conséquences fonctionnelles et esthétiques peuvent entraîner une dégradation significative de la qualité de vie (mutilations d'une partie du visage, douleurs, saignements, infection et sepsis). Ces formes avancées peuvent parfois conduire au décès.

Les objectifs d'un traitement sont avant tout une efficacité carcinologique, mais aussi un résultat cicatriciel et fonctionnel optimal. La décision de prise en charge du CBCla et du CBCm est prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

À ce stade de la prise en charge du carcinome baso-cellulaire métastatique (CBCm) et du carcinome baso-cellulaire localement avancé (CBCla) pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées, il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse validée.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent de ERIVEDGE dans le traitement du CBCm et du CBCla pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Date de l'AMM	Statut	Indications
États-Unis	31 janvier 2012	Commercialisé	Traitement du CBCm ou du CBCla, chez les patients adultes présentant des récurrences après chirurgie ou pour lesquels la chirurgie et la radiothérapie ne sont pas appropriées.
Mexique	30 octobre 2012	Commercialisé	Traitement des patients adultes présentant un CBC avancé et qui ne sont pas candidats à une chirurgie.
Israël	13 février 2013	Commercialisé	Traitement des patients adultes présentant un CBCm ou un CBCla présentant des récurrences après une chirurgie ou qui ne sont pas candidats à une chirurgie et à une radiothérapie.
Suisse	30 mai 2013	Non communiqué	Traitement du CBCm ou du CBCla, chez les patients adultes présentant des récurrences après chirurgie ou pour lesquels la chirurgie et la radiothérapie ne sont pas appropriées.
Australie	10 mai 2013	Non communiqué	Traitement des patients adultes présentant un CBCm ou un CBCla pour lesquels la chirurgie et/ou la radiothérapie ne sont pas appropriés.
Équateur	8 mai 2013	Non communiqué	Traitement des patients adultes présentant un CBC avancé pour lequel la chirurgie n'est pas appropriée.
Corée du Sud	12 mars 2013	Non communiqué	Traitement des patients adultes présentant un CBCm ou un CBCla qui ne sont pas candidats à une chirurgie et à une radiothérapie (incluant les patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie et à une radiothérapie parmi les patients présentant des récurrences d'un CBCm ou d'un CBCla suite à une chirurgie).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte deux études cliniques ayant évalué le vismodegib (ERIVEDGE) chez des patients adultes atteints d'un carcinome baso-cellulaire métastatique (CBCm) ou d'un carcinome baso-cellulaire localement avancé (CBCla) pour lequel la chirurgie et la radiothérapie n'étaient pas appropriées :

- l'étude ERIVANCE¹ : étude pivot de phase II ayant évalué l'efficacité et la tolérance ;
- l'étude STEVIE² : étude de phase II ayant évalué la tolérance.

08.1 Efficacité

8.1.1 Étude ERIVANCE¹

Méthodologie

Objectif principal :

Évaluer le bénéfice clinique en termes de pourcentage de réponse objective du vismodegib chez des patients adultes atteints d'un CBCm ou d'un CBCla pour lequel la chirurgie et la radiothérapie n'étaient pas appropriées.

Méthode :

Étude pivot de phase II, non comparative, à 2 cohortes : cohorte CBCm et cohorte CBCla.

Parmi les critères d'inclusion :

- âge ≥ 18 ans ;
- cohorte CBCm :
 - métastases, confirmées histologiquement ;
 - stade métastatique mesurable par imagerie (TDM ou IRM) selon les critères RECIST³ ;
- cohorte CBCla :
 - confirmées histologiquement, avec au moins une lésion ≥ 10 mm de diamètre ;
 - chirurgie et radiothérapie non appropriées (patient jugé inopérable par un chirurgien ou avec contre-indication à la chirurgie⁴ ; patient ayant eu une progression de la maladie après radiothérapie ou avec contre-indication à la radiothérapie⁵) ;
- autonomie dans les activités de la vie quotidienne satisfaisante (indice de performance ECOG⁶ ≤ 2), capacité hématopoïétique satisfaisante (hémoglobine $> 8,5$ g/dl, granulocytes $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$ et plaquettes $\geq 75\ 000/\mu\text{l}$) et fonction hépatique satisfaisante (ASAT et ALAT ≤ 3 fois la limite supérieure normale, bilirubine $\leq 1,5$ fois la limite supérieure normale ou ≤ 3 en cas de syndrome de Gilbert).

¹ Sekulic A, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2012;366(23):2171-9. (étude ERIVANCE : données publiées).

² Starnawski M, et al. A single-arm, open-label, phase II, multicenter study to assess the safety of vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. [Non publié]. (étude STEVIE : protocole et rapports intermédiaires à 150 et 300 patients).

³ Eisenhauer E, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47. (critères RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

⁴ récurrence de CBCla survenant au même site après deux opérations chirurgicales ou plus et exérèse complète curative jugée peu probable ; risque de morbidité significative et/ou risque de mutilation post-chirurgicale (ablation de tout ou partie du visage : nez, oreille, paupière, œil ; amputation d'un membre).

⁵ hypersensibilité aux radiations en raison d'un syndrome génétique : syndrome de Gorlin ; certaines localisations tumorales ; surexposition à la radiothérapie.

⁶ Oken M, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55. (indice de performance ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group).

Parmi les critères de non-inclusion :

- espérance de vie \leq 12 semaines ;
- antécédents d'autres tumeurs dans les 3 ans précédant J1, à l'exception des tumeurs présentant un risque minime de métastase ou de décès (carcinome épidermoïde correctement traité, carcinome du sein *in situ*, carcinome du col de l'utérus *in situ*) et autres pathologies contre-indiquant l'utilisation du traitement étudié (dysfonction métabolique) ;
- antécédent de traitement par vismodegib ou par d'autres antagonistes du facteur Hh ;
- autre traitement antitumoral (chimiothérapie, autre thérapie ciblée, traitement topique par fluorouracile ou imiquimod, radiothérapie, thérapie photodynamique) ;
- incapacité à avaler des gélules.

Groupes de traitement :

Dans les 2 cohortes (cohorte CBCm et cohorte CBCla), les patients ont reçu du vismodegib par voie orale à la dose de 150 mg/j, à partir de J1 et jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable potentiellement liée au traitement ou retrait de l'étude.

Aucune modification de doses n'a été autorisée au cours de l'étude.

Le traitement pouvait être interrompu pendant 4 semaines maximum, afin d'évaluer une éventuelle toxicité intolérable ou si le patient était temporairement dans l'impossibilité d'avaler les comprimés et jusqu'à 8 semaines maximum, en cas d'intervention chirurgicale programmée.

Critère de jugement principal :

Pourcentage de réponse objective, évalué par un comité de revue indépendant.

Définition de la réponse objective :

- cohorte CBCm : réduction de la taille des lésions cibles \geq 30 %, mesurées par imagerie (TDM ou IRM) selon les critères RECIST³, par rapport à l'inclusion ;
- cohorte CBCla : absence de progression de la maladie par rapport à l'inclusion et au moins un des critères suivants :
 - réduction de la taille des lésions cibles \geq 30 %, mesurées par imagerie (TDM ou IRM) selon les critères RECIST³ ;
 - réduction de la taille de la partie externe visible des lésions cibles \geq 30 %, appréciée sur photographies \pm biopsie ;
 - disparition complète des ulcérations de toutes les lésions cibles, appréciée sur photographies.

Parmi les critères secondaires :

- pourcentage de réponse objective, évalué par l'investigateur ;
- durée médiane de la réponse objective, évaluée par le comité de revue indépendant d'une part et l'investigateur d'autre part ;
- survie sans progression (durée médiane), évaluée par le comité de revue indépendant d'une part et l'investigateur d'autre part ;
- survie globale (durée médiane), évalué par l'investigateur ;
- qualité de vie, évalué par le questionnaire SF-36⁷.

Analyse statistique :

Un bénéfice clinique était considéré comme significatif si le pourcentage de réponse objectif (critère de jugement principal) était $>$ 10% chez les patients atteints de CBCm et $>$ 20% chez les patients atteints de CBCla ($IC_{95\%}$ déterminé selon la méthode Blyth-Still-Casella, au risque $\alpha = 0,025$).

⁷ Ware J, et al. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30(6):473-83.

Population d'analyse :

Tous les patients inclus dans l'étude ayant reçu au moins une dose de vismodegib (population évaluable en termes de tolérance) avec confirmation du diagnostic de CBCm ou CBCla par un anatomopathologiste indépendant (population évaluable en termes d'efficacité).

Résultats de l'analyse principale

Nombre de patients inclus :

Un total de 104 patients a été inclus dans l'étude et a reçu au moins une dose de vismodegib :

- cohorte CBCm : 33 patients (tous évaluables en termes d'efficacité) ;
- cohorte CBCla : 71 patients (dont 63 évaluables en termes d'efficacité et 8 patients exclus de l'analyse principale en l'absence de confirmation du diagnostic par un anatomopathologiste indépendant).

Durée moyenne d'exposition au traitement :

- cohorte CBCm : 9,7 mois ;
- cohorte CBCla : 9,7 mois.

Durée médiane de suivi des patients :

- cohorte CBCm : 11,6 mois (IC_{95%} = [10,48 ; 13,01] mois) ;
- cohorte CBCla : 11,7 mois (IC_{95%} = [10,28 ; 12,91] mois).

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

Caractéristiques des patients à l'inclusion	Cohorte CBCm (n=33)	Cohorte CBCla (n=63)
Age (années)		
Moyenne (écart-type)	61,6 (11,4)	61,4 (16,9)
Médiane	62,0	62,0
Min – Max	38 – 92	21 – 101
Sexe		
Homme	24 (72,7%)	35 (55,6%)
Femme	9 (27,3%)	28 (44,4%)
Indice de performance ECOG		
0	13 (39,4%)	48 (76,2%)
1	19 (57,6%)	13 (20,6%)
2	1 (3,0%)	2 (3,2%)
Nombre de lésions cibles		
1	9 (27,3%)	40 (63,5%)
2	4 (12,1%)	12 (19,1%)
3	9 (27,3%)	6 (9,5%)
> 3	11 (33,3%)	5 (7,9%)
Principales localisations des lésions		
Poumon	22 (66,7%)	-
Ganglions lymphatiques	7 (21,2%)	-
Médiastin	3 (9,1%)	-
Cuir chevelu	-	18 (28,6%)
Front	-	15 (23,8%)
Nez	-	9 (14,3%)
Joue	-	8 (12,7%)
Oreille	-	8 (12,7%)

Résultats sur le critère de jugement principal :

Critère de jugement principal	Cohorte CBCm (n=33)	Cohorte CBCIa (n=63)
Pourcentage de réponse objective - évalué par un comité de revue indépendant	10 (30,3%)	27 (42,9%)
IC _{95%}	[15,6% ; 48,2%]	[30,5% ; 56,0%]
p	0,0011	< 0,0001

Dans la cohorte CBCm, le pourcentage de réponse objective évalué par un comité de revue indépendant a été de 30,3% supérieur au pourcentage de 10% retenu comme seuil de bénéfice clinique dans cette cohorte.

Dans la cohorte CBCIa, le pourcentage de réponse objective évalué par un comité de revue indépendant a été de 42,9% supérieur au pourcentage de 20% retenu comme seuil de bénéfice clinique dans cette cohorte.

Résultats sur les critères secondaires :

Critères secondaires	Cohorte CBCm (n=33)	Cohorte CBCIa (n=63)
Pourcentage de réponse objective - évalué par l'investigateur	15 (45,5%)	38 (60,3%)
Durée médiane de la réponse objective - évalué par un comité de revue indépendant - évalué par l'investigateur	7,6 mois 12,9 mois	7,6 mois 7,6 mois
Survie sans progression (durée médiane) - évalué par un comité de revue indépendant - évalué par l'investigateur	9,5 mois 9,2 mois	9,5 mois 11,3 mois
Survie globale (durée médiane) - évalué par l'investigateur	Non évaluable	Non évaluable
Qualité de vie - score PCS (état de santé physique) - score MCS (état de santé psychologique)	- 1,9 points + 2,3 points	

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Étude ERIVANCE¹

Événements indésirables les plus fréquents :

Les 104 patients inclus dans l'étude ont tous reçu au moins une dose de vismodegib et ont tous rapportés au moins un événement indésirable.

Événements indésirables les plus fréquents	Cohorte CBCm (n=33)	Cohorte CBCla (n=71)
Spasmes musculaires	21 (63,6%)	50 (70,4%)
Alopécie	19 (57,6%)	47 (66,2%)
Dysgueusie	21 (63,6%)	32 (41,0%)
Perte de poids	13 (39,4%)	35 (49,3%)
Fatigue	14 (42,4%)	23 (32,4%)
Nausée	7 (21,2%)	23 (32,4%)
Perte d'appétit	8 (24,2%)	16 (22,5%)
Diarrhée	7 (21,2%)	16 (22,5%)
Constipation	6 (18,2%)	11 (15,5%)
Arthralgie	3 (9,1%)	13 (18,3%)
Toux	8 (24,2%)	8 (11,3%)
Vomissements	5 (15,2%)	10 (14,1%)
Maux de tête	3 (9,1%)	10 (14,1%)
Carcinome épidermoïde	3 (9,1%)	9 (12,7%)
Agueusie	2 (6,1%)	10 (14,1%)
Hypogueusie	3 (9,1%)	8 (11,3%)

Sévérité des effets indésirables :

Parmi les 104 patients inclus dans l'étude, 56,7% ont rapporté des événements indésirables de grades 1 à 2, 35,6% ont rapporté des événements indésirables de grades 3 à 4 et 6,7% ont rapporté des événements indésirables de grade 5.

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 25,0% des patients et reliés au traitement chez 3,8% des patients.

Événements indésirables de grades 3 à 5	Population totale (n=104)
Perte de poids	5 (4,8%)
Spasmes musculaires	4 (3,8%)
Fatigue	4 (3,8%)
Perte d'appétit	3 (2,9%)

Événements indésirables de grade 5	Population totale (n=104)
Décès de cause inconnue	3 (2,9%)
Infarctus du myocarde	1 (<1,0%)
Ischémie aiguë myocardique	1 (<1,0%)
Trouble méningé	1 (<1,0%)
Choc hypovolémique	1 (<1,0%)

Événements indésirables graves reliés au traitement	Population totale (n=104)
Embolie pulmonaire	2 (1,9%)
Insuffisance cardiaque avec pneumonie	1 (<1,0%)
Cholestase	1 (<1,0%)
Syncope avec déshydratation	1 (<1,0%)

Nombre et causes des arrêts de traitement :

Parmi les 104 patients inclus dans l'étude, 51,9% ont arrêté leur traitement.

Causes des arrêts de traitement	Cohorte CBCm (n=33)	Cohorte CBCla (n=71)
Décision du patient	2 (6,1%)	18 (25,4%)
Événement indésirable	1 (3%)	11 (15,5%)
Progression de la maladie	6 (18,2%)	5 (7,0%)
Décès	1 (3,0%)	2 (2,8%)
Décision médicale	2 (6,1%)	1 (1,4%)
Perte de suivi	2 (6,1%)	1 (1,4%)
Non renseignée	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Total	14 (42,4%)	39 (54,9%)

Une analyse réalisée avec un recul de 6 mois supplémentaires a recensé un pourcentage d'arrêt de traitement pour événement indésirable de 16,3% dans la population globale de l'étude (17/104) et une fréquence des événements indésirables de grades 3 à 5 de 48,1% (50/104).

Décès :

Parmi les 104 patients inclus dans l'étude, 15,4% sont décédés au cours de l'étude. La relation entre les décès et le traitement est inconnue.

Causes des décès	Cohorte CBCm (n=33)	Cohorte CBCla (n=71)
Progression de la maladie	5 (15,2%)	2 (2,8%)
Ischémie aiguë myocardique	-	1 (1,4%)
Accident vasculaire cérébral	-	1 (1,4%)
Trouble méningé	-	1 (1,4%)
Choc hypovolémique	-	1 (1,4%)
Cause indéterminée	2 (6,1%)	3 (4,2%)
Total	7 (21,2%)	9 (12,7%)

Une analyse complémentaire (réalisée 6 mois après l'analyse principale) a révélé 5 décès supplémentaires, dont 4 causés par la progression de la maladie et 1 causé par un mélanome. Au total, 20,2% des patients sont décédés au cours de l'étude (analyse principale et analyse complémentaire).

8.2.2 Données groupées

Le vismodegib a aussi été étudié dans 2 études de phase I. Les données groupées de tolérance ont concerné un total de 138 patients, dont les 104 patients inclus dans l'étude ERIVANCE¹ et 34 patients inclus dans les 2 études de phase I.

L'ensemble des 138 patients ont rapporté au moins un événement indésirable et 55,1% des patients ont rapporté des événements indésirables de grades 1 à 2.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des spasmes musculaires (71,7%), une alopecie (63,8%), une dysgueusie (55,1%), une perte de poids (44,9%), une fatigue (39,9%) et des nausées (30,4%).

8.2.3 Étude STEVIE² (étude MO25616)

Étude de phase II, non comparative, dont l'objectif principal est d'évaluer la tolérance du vismodegib chez des patients adultes atteints d'un CBCm ou d'un CBCla pour lequel la chirurgie et la radiothérapie n'étaient pas appropriées.

Les résultats disponibles sont ceux d'une deuxième analyse intermédiaire (sur la base des 300 premiers patients inclus, dont 22 atteints d'un CBCm et 278 atteints d'un CBCla) a montré que 93% des patients ont rapporté au moins un événement indésirable, 85% des patients ont rapporté des événements indésirables de grade 1 et 66% des patients ont rapporté des événements indésirables de grade 2.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des spasmes musculaires (59%), une alopecie (49%), une dysgueusie (41%), une agueusie (26%), une asthénie (23%), une perte de poids (16%), une perte d'appétit (16%), des nausées (14%) et une fatigue (13%).

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 17,7% des patients et reliés au traitement chez 5,1% des patients.

Parmi les 22 patients atteints d'un CBCm, 31,8% ont arrêté leur traitement, pour progression de la maladie (13,6%), décès (9,1%), demande du patient (4,5%) et perdu de vue (4,5%).

Parmi les 278 patients atteints d'un CBCla, 45% ont arrêté leur traitement, principalement pour événements indésirables (12,6%), demande du patient (12,6%), progression de la maladie (5,4%) et décès (8,9%).

Parmi les 300 premiers patients inclus, 4,3% sont décédés, dont 3,3% pour cause d'événements indésirables (pneumonie, maladie pulmonaire chronique obstructive, infarctus du myocarde, défaillance multi-organe, cancer rectale, lymphome non-hodgkinien, insuffisance cardiopulmonaire, arrêt cardiaque et mort subite), 0,7% pour cause de progression de la maladie et 0,3% pour cause de défaillance multi-organes.

08.3 Résumé & discussion

Le vismodegib (ERIVEDGE) a obtenu une AMM conditionnelle dans le traitement du carcinome basocellulaire métastatique (CBCm) symptomatique ou du carcinome basocellulaire localement avancé (CBCla) pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées.

Cette AMM est fondée principalement sur une étude pivot non comparative ayant inclus des patients adultes atteints d'un CBCm ou d'un carcinome baso-cellulaire localement avancé (CBCla) pour lequel la chirurgie et la radiothérapie n'étaient pas appropriées (étude ERIVANCE¹). Les patients dont l'âge médian était de 62 ans, ont été inclus dans 2 cohortes (cohorte CBCm et cohorte CBCla) et ont reçu du vismodegib par voie orale à la dose de 150 mg/j.

Le pourcentage de réponse objective (réduction de la taille des lésions cibles ≥ 30 %) était le critère de jugement principal de l'étude.

Un total de 104 patients a été inclus dans l'étude (33 patients dans la cohorte CBCm et 71 patients dans la cohorte CBCla). La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 9,7 mois dans les 2 cohortes et la durée médiane de suivi des patients a été de 11,6 mois dans la cohorte CBCm et de 11,7 mois dans la cohorte CBCla.

Dans la cohorte CBCm, le pourcentage de réponse objective évalué par un comité de revue indépendant a été de 30,3% supérieur au pourcentage de 10% retenu comme seuil de bénéfice clinique dans cette cohorte.

Dans la cohorte CBCla, le pourcentage de réponse objective évalué par un comité de revue indépendant a été de 42,9% supérieur au pourcentage de 20% retenu comme seuil de bénéfice clinique dans cette cohorte.

La durée médiane de la réponse objective a été de 7,6 mois dans les deux cohortes selon le comité de revue indépendant.

Une analyse de la tolérance réalisée avec un recul de 6 mois supplémentaires par rapport à l'analyse principale de l'efficacité a recensé un pourcentage d'arrêt de traitement pour événement indésirable de 16,3% dans la population globale de l'étude (17/104) et une fréquence des événements indésirables de grades 3 à 5 de 48,1% (50/104) ; ces événements étaient principalement des spasmes musculaires (68.3%), une perte de poids (46.2%), une perte d'appétit, une fatigue (35.6%), une alopecia (63.5%), une dysguesia (51.0%),. Par ailleurs la surveillance de survenue de tumeurs fait partie du PGR. Ce produit est tératogène et nécessite une contraception pendant le traitement et les 2 ans suivant son arrêt chez la femme et les 2 mois suivant son arrêt chez l'homme.

08.4 Programme d'études

8.4.1 AMM conditionnelle : études cliniques complémentaires ou études de suivi

Une AMM conditionnelle ayant été accordée par l'EMA, le laboratoire doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

- Juin 2014 : adresser une mise à jour des données de sécurité de la population de tolérance groupée, l'analyse finale de l'étude SHH4476g (étude pivot ERIVANCE) et l'analyse intermédiaire de l'étude MO25616 (étude STEVIE) sur 500 patients avec un suivi potentiel d'un an ;
- Juin 2015 : fournir des données supplémentaires de sécurité et d'efficacité chez les patients atteints de CBCm, issues de l'analyse finale de l'étude MO25616 (étude STEVIE).

8.4.2 Plan de gestion des risques (PGR)

Le plan de gestion des risques (PGR) a essentiellement pour but de suivre la population de femmes en âge de procréer traitées par ERIVEDGE ou de partenaires féminines d'hommes traités par ERIVEDGE. Les efforts de minimisation portent sur la prévention de l'exposition fœtale à ERIVEDGE du fait du risque de malformations sévères (cranio-faciales ligne médiane, membres). Ce risque a été identifié chez plusieurs espèces animales.

Avant la prescription ou la délivrance, tous les professionnels de santé pouvant prescrire et délivrer ERIVEDGE reçoivent un matériel éducationnel, en accord avec l'ANSM, contenant les éléments suivants :

- Brochure destinée aux professionnels de santé prescrivant ERIVEDGE
- Carte d'information destinée aux professionnels de santé prescrivant ERIVEDGE
- Formulaire d'accord de soin et de contraception
- Formulaire de déclaration de grossesse
- Brochure destinée aux patients
- Carte d'information destinée aux patients
- RCP, notice et étiquetage

Le laboratoire doit mettre en œuvre un Programme de Prévention de la Grossesse (PPG).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{8,9}

Le carcinome basocellulaire est le plus fréquent des cancers cutanés. Sa malignité est locale. Le traitement de référence est l'exérèse chirurgicale ; la cryochirurgie ou la radiothérapie peuvent être des alternatives dans des formes multiples ou localement avancées. Les formes métastatiques sont exceptionnelles par contre les formes multiples ou localement avancées sont beaucoup plus fréquentes. Le cas des syndromes de Gorlin est un cas particulier secondaire à des mutations du gène patched et qui induit chez les patients qui en sont atteints des carcinomes multiples et de survenue précoce. Ces patients subissent de multiples interventions chirurgicales qui finissent par être délabrantes et sont demandeurs d'alternatives thérapeutiques.

Lorsque la chirurgie ou la radiothérapie sont dépassées, la prise en charge du carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique repose sur des chimiothérapies locales ou générales (sels de platine 5 FU) souvent mal tolérées chez les patients âgés et incomplètement efficaces.

Le vismodegib (ERIVEDGE) est le premier inhibiteur sélectif de la voie de signalisation Hedgehog (Hh). L'activation de cette voie, présente dans plus de 90% des cas de carcinomes basocellulaires, est à l'origine de la prolifération cellulaire. Il représente un traitement de recours réservée aux patients atteints d'un CBC localement avancé ou métastatique ne relevant pas d'un traitement par chirurgie ou radiothérapie. La mise en place de ce traitement doit être décidée en RCP.

Le principal intérêt d'une thérapeutique médicamenteuse au stade localement avancé du CBC est de réduire le volume tumoral afin de permettre au patient un accès à la chirurgie, elle seule, pouvant avoir un objectif curatif. Cet aspect n'a pas fait l'objet d'une évaluation dans l'étude pivot du vismodégib.

⁸ ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé). Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire de l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Argumentaire. Mars 2004.

⁹ EPAR ERIVEDGE 2013

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le carcinome basocellulaire métastatique (CBCm) et le carcinome basocellulaire localement avancé (CBCla) pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées sont des pathologies graves, pouvant entraîner de sévères lésions défigurantes et engager le pronostic vital du patient.
- ▀ ERIVEDGE est un traitement spécifique du carcinome basocellulaire à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse, à ce stade de la prise en charge.
- ▀ Cette spécialité est un traitement de recours.

▀ Intérêt de santé publique :

Le cancer basocellulaire est un cancer fréquent (projections d'incidence en France entre 45 000 et 85 000 cas par an) généralement de bon pronostic car facilement traité par chirurgie (+/- radiothérapie). Les formes localement avancées ou métastatiques sont rares. Ainsi, en termes de santé publique, le fardeau induit par les carcinomes basocellulaires localement avancés ou métastatiques est faible du fait du nombre restreint de patients concernés (estimé à environ 400 à 800 nouveaux cas par an).

L'amélioration de la prise en charge de ce cancer 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 maladies chroniques].

Au vu des données des essais cliniques disponibles (réponse objective au traitement sur une étude de phase II, non comparative) il n'est pas attendu d'impact en termes de morbidité ou de qualité de vie.

Cette spécialité pourrait être une alternative intéressante, dans la mesure où, une réduction de la taille de la tumeur pourrait permettre un recours à la chirurgie (point non démontré à ce jour) De plus, la transposabilité de ces résultats à la pratique clinique n'est pas assurée en raison des incertitudes existantes en termes de tolérance (notamment infectieux, cardio-vasculaires, neurologiques, tératogènes).

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ERIVEDGE dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ERIVEDGE est important dans les indications et à la posologie de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En tenant en compte à la fois du niveau de démonstration (données d'efficacité limitées à une étude de phase II non comparative) et de l'absence d'alternative validée dans la prise en charge du carcinome basocellulaire métastatique et du carcinome basocellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées, la Commission estime que ERIVEDGE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) à la stratégie de prise en charge de ces cancers.

010.3 Population cible

La population cible de ERIVEDGE est constituée des patients atteints d'un carcinome basocellulaire métastatique (CBCm) ou d'un carcinome basocellulaire localement avancé (CBCla) pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées.

L'incidence des CBC en France n'est pas connue, car la plupart des CBC sont facilement traités par chirurgie et ne nécessitent pas de suivi particulier.

Seuls quelques registres ont spécifiquement étudié ce type de cancer (registres des cancers du département du Doubs¹⁰ et du département du Haut-Rhin¹¹ en France, registre des cancers du canton de Vaud¹² en Suisse).

À partir des données d'incidence issues de ces trois registres (incidences standardisées par rapport à la population mondiale), il est possible de calculer l'évolution moyenne annuelle de l'incidence des CBC dans chacun de ces départements :

- Doubs : +3,24 cas/100 000 hommes/an et +2,46 cas/100 000 femmes/an ;
- Vaud : +1,33 cas/100 000 hommes/an et +1,76 cas/100 000 femmes/an ;
- Haut-Rhin : +0,48 cas/100 000 hommes/an et -0,26 cas/100 000 femmes/an.

En supposant que cette évolution moyenne annuelle est constante d'année en année, il est possible d'estimer par projection l'incidence des CBC en 2012 dans chacun de ces départements :

- Doubs : 139,7 cas/100 000 hommes/an et 117,5 cas/100 000 femmes/an ;
- Vaud : 95,8 cas/100 000 hommes/an et 97,3 cas/100 000 femmes/an ;
- Haut-Rhin : 83,1 cas/100 000 hommes/an et 56,3 cas/100 000 femmes/an.

En considérant les projections d'incidence la plus basse (83,1 cas/100 000 hommes/an et 56,3 cas/100 000 femmes/an dans le Haut-Rhin) et la plus haute (139,7 cas/100 000 hommes/an et 117,5 cas/100 000 femmes/an dans le Doubs) et en les appliquant à la population française pour l'année 2012¹³ (31 769 000 hommes et 33 817 000 femmes), il est possible d'estimer le nombre de nouveaux patients atteints d'un CBC en France en 2012 :

- projection basse : 26 394 hommes/an et 19 052 femmes/an ;
- projection haute : 44 383 hommes/an et 39 732 femmes/an.

L'incidence des CBCm serait inférieure à 0,1% des CBC⁸. L'incidence des CBCla pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées n'est pas connue, mais il est à noter que le pourcentage de récurrence par analyse de survie à 5 ans est de l'ordre de 1% avec la chirurgie⁸ (exérèse chirurgicale classique ou chirurgie micrographique de Mohs).

En supposant que l'incidence des CBCm et des CBCla pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées est au maximum de l'ordre de 1% et en l'appliquant à l'estimation du nombre de nouveaux patients atteints d'un CBC en France en 2012, il est possible d'estimer le nombre maximum de nouveaux patients atteints d'un CBCm ou d'un CBCla pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées en France en 2012 :

- projection basse : 264 hommes/an et 191 femmes/an, soit environ 400 nouveaux cas/an ;

¹⁰ Grange F. Epidémiologie des cancers cutanés in B. Guillot. Dépistage et cancers cutanés. Collection Dépistage et cancer sous la direction de Daniel Serin. Springer-Verlag France, Paris, 2008. [cité par l'INCA (Institut National du Cancer). Détection précoce des cancers de la peau. Mesure 17, action 17.2 du Plan Cancer. Novembre 2011.]

¹¹ Halna J, et al. Etude épidémiologique des cancers cutanés basée sur la population d'un département français de 1988 à 1996. Résultats du registre des cancers du Haut-Rhin. *Nouv Dermatol* 2000;19:48-55. [cité par ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé). Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire de l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Argumentaire. Mars 2004.]

¹² Levi F, et al. Trends of skin cancer in the canton de Vaud 1976-92. *Br J Cancer* 1995;72:1047-53. [cité par ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé). Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire de l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Argumentaire. Mars 2004.]

¹³ INSEE (Institut National de la Statistique et des Études Économiques). Évolution de la population jusqu'en 2013. Données provisoires arrêtées à fin 2012.

- projection haute : 444 hommes/an et 397 femmes/an, soit environ 800 nouveaux cas/an.

Au total, la population cible de ERIVEDGE peut être estimée au maximum entre 400 et 800 nouveaux patients par an atteints d'un CBCm ou d'un CBCla pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ERIVEDGE 150 mg, gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et à la posologie de l'AMM.

► Conditionnement

Il n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

► Taux de remboursement proposé : 100%