

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
15 octobre 2014**

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 17 septembre 2014  
a fait l'objet d'une audition le 15 octobre 2014*

**ABRAXANE 5 mg/ml, poudre pour suspension injectable pour perfusion****B/1 flacon 100 ml (CIP : 34009 384 418 7 1)**

Laboratoire CELGENE

DCI	paclitaxel (dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine)
Code ATC (2014)	L01CD01 (taxanes)
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Liste(s) concernée(s)	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication(s) concernée(s)	<b>« ABRAXANE en association avec la gemcitabine est indiqué dans le traitement de première ligne de l'adénocarcinome du pancréas métastatique chez les patients adultes. »</b>

<b>SMR</b>	<b>Important dans l'extension d'indication « traitement de première ligne de l'adénocarcinome du pancréas métastatique chez les patients adultes »</b>
<b>ASMR</b>	<b>La Commission considère qu'ABRAXANE en association à la gemcitabine, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la gemcitabine en monothérapie dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas métastatique, chez les patients adultes, en première ligne de traitement.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>L'association ABRAXANE-gemcitabine représente une alternative thérapeutique en première ligne de traitement de l'adénocarcinome du pancréas au stade métastatique, cette association sera préférentiellement réservée, après décision prise en RCP, aux patients en bon état général (Karnofsky <math>\geq</math> 80%). Une évaluation oncogériatrique des patients âgés de plus de 75 ans est nécessaire avant toute instauration de cette association thérapeutique.</b>
<b>Population cible</b>	<b>La population cible d'ABRAXANE dans l'adénocarcinome du pancréas peut être estimée à 5 400 patients.</b>

## 1 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	11/01/2008 (procédure centralisée) ; Date d'octroi de l'extension d'indication : 20/12/2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament à prescription hospitalière Médicament de prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie et oncologie médicale

Classification ATC	2014	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Antinéoplasiques
	L01C	Alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle
	L01CD	Taxanes
	L01CD01	paclitaxel

## 2 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription dans une nouvelle indication (en première ligne de l'adénocarcinome du pancréas métastatique chez les patients adultes, en association à la gemcitabine), de la spécialité ABRAXANE 5 mg/ml, poudre pour suspension injectable pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

ABRAXANE est composé de nanoparticules de paclitaxel-albumine sérique humaine (*nab*-paclitaxel). Il diffère de la formulation classique du paclitaxel déjà disponible aux Collectivités par les nanoparticules d'albumine qui véhiculent le paclitaxel en intracellulaire. L'albumine est connue pour faciliter la transcytose endothéliale de composants plasmatiques et des études *in vitro* ont démontré que sa présence favorise le transport du paclitaxel à travers les cellules endothéliales.

Pour rappel, la Commission a évalué une première fois la spécialité ABRAXANE le 27/01/2010 dans une autre indication : « traitement en monothérapie, du cancer du sein métastatique, chez les patients en échec du traitement de première ligne, et pour qui le traitement standard incluant une anthracycline n'est pas indiqué ». Dans cette indication, elle a considéré que le SMR de ABRAXANE était important et qu'il apportait une ASMR mineure par rapport à TAXOL.

### 3 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« ABRAXANE est indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique, chez les patients adultes en échec du traitement de première ligne du cancer métastasé, et pour qui le traitement standard incluant une anthracycline n'est pas indiqué (voir rubrique 4.4).

**ABRAXANE en association avec la gemcitabine est indiqué dans le traitement de première ligne de l'adénocarcinome du pancréas métastatique chez les patients adultes. »**

### 4 POSOLOGIE

---

#### **Dans l'indication de l'adénocarcinome du pancréas métastatique**

« La dose recommandée d'ABRAXANE en association avec la gemcitabine est de 125 mg/m<sup>2</sup> administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. La dose concomitante recommandée de gemcitabine est de 1000 mg/m<sup>2</sup> administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes immédiatement après la fin de l'administration d'ABRAXANE les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours.

*Adaptations de la dose au cours du traitement de l'adénocarcinome du pancréas*  
(cf RCP)

#### **Populations particulières :**

##### *Patients atteints d'insuffisance hépatique*

Il n'y a pas de données suffisantes à ce jour pour recommander une adaptation de dose chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée qui permettrait une toxicité acceptable tout en maintenant l'efficacité d'Abraxane. Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par paclitaxel (cf "Mises en garde, Précautions d'emploi", "Pharmacocinétique").

##### *Patients atteints d'insuffisance rénale*

Aucune étude n'a été menée chez des patients ayant une insuffisance rénale et il n'y a pas de données suffisantes à ce jour pour recommander une adaptation de la dose d'Abraxane chez les patients ayant une insuffisance rénale (cf "Pharmacocinétique").

##### *Sujets âgés*

Aucune réduction de dose supplémentaire, autre que les réductions indiquées pour tous les patients, n'est recommandée chez les patients âgés de 65 ans et plus. Chez les 229 patientes ayant reçu Abraxane en monothérapie dans le traitement d'un cancer du sein dans l'étude randomisée, 13 % étaient âgées d'au moins 65 ans et < 2 % étaient âgées de 75 ans ou plus. Aucune toxicité n'a été observée plus fréquemment chez les patientes âgées d'au moins 65 ans ayant reçu Abraxane.

Chez les 421 patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas ayant reçu Abraxane en association avec la gemcitabine dans l'étude randomisée, 41 % étaient âgés de 65 ans et plus et 10 % étaient âgés de 75 ans et plus. Chez les patients âgés de 75 ans et plus ayant reçu Abraxane et la gemcitabine, il a été observé une incidence plus élevée d'effets indésirables graves et d'effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement (cf "Mises en garde, Précautions d'emploi"). Les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas âgés de 75 ans et plus doivent être évalués soigneusement avant d'envisager le traitement (cf "Mises en garde, Précautions d'emploi").

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Abraxane chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Abraxane dans la population pédiatrique dans l'indication de cancer du sein ou de l'adénocarcinome du pancréas métastatiques. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

L'adénocarcinome du pancréas représente 90% des tumeurs pancréatiques. Il s'agit d'une tumeur touchant la partie exocrine du pancréas. Le diagnostic est le plus souvent réalisé à un stade avancé du fait d'une expression clinique tardive de la maladie (80 à 85% des patients nouvellement diagnostiqués). Il s'agit d'un cancer de mauvais pronostic, tous stades confondus, la survie à 5 ans est aujourd'hui de 5%<sup>1</sup> et la survie à 5 ans des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas au stade métastatique est de 2%<sup>2</sup>.

Selon les recommandations de l'ESMO<sup>3</sup>, jusqu'à récemment, le traitement standard en première ligne de l'adénocarcinome du pancréas au stade métastatique était la gemcitabine en monothérapie (avec une médiane de survie de 6,2 mois et un taux de survie à 1 an de 20%).

Chez les patients en bon état général, le protocole FOLFIRINOX (association de 5-FU, irinotécan et oxaliplatine) ayant démontré dans une étude de phase II/III<sup>4</sup> une amélioration de la survie globale (médiane de 11,1 mois, Taux de survie à 1 an = 48,4%) par rapport à la prise en charge habituelle par gemcitabine, représente une nouvelle option thérapeutique chez les patients âgés de moins de 75 ans, ayant un score ECOG (performance status) compris entre 0 et 1 et un niveau de bilirubine  $\leq 1,5$  N. Ce gain d'efficacité a été obtenu au prix d'une toxicité plus élevée que la gemcitabine seule, avec notamment 46% de neutropénie de grades 3-4 avec le protocole FOLFIRINOX.

En cas de progression de la maladie :

- L'association 5-FU – oxaliplatine est recommandée en seconde ligne de traitement chez les patients préalablement traités par une première ligne de gemcitabine en monothérapie.
- La gemcitabine en monothérapie est recommandée en seconde ligne de traitement chez les patients préalablement traités par une première ligne de protocole FOLFIRINOX.

Pour rappel, dans son avis du 19 mars 2008 la Commission a estimé que le service médical rendu par TARCEVA était insuffisant compte tenu des données cliniques disponibles : résultats issus d'une analyse exploratoire de sous-groupe défini a posteriori qui a montré un gain de 26 jours en médiane de survie globale en faveur de l'association TARCEVA – gemcitabine versus gemcitabine seule, sans amélioration de la qualité de vie des patients ; une augmentation de la fréquence de la diarrhée et des atteintes cutanées sous TARCEVA – gemcitabine.

---

<sup>1</sup> Guide ALD 30 –Cancer du pancréas – HAS; INCa – Novembre 2010.

<sup>2</sup> Cancer facts and figures 2013. Atlanta: American Cancer Society, 2013.

<sup>3</sup> Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P; ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23:vii33-40

<sup>4</sup> Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1817–25

## 6 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT*	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
GEMZAR** (gemcitabine) Laboratoire LILLY	Antimétabolites - Antipyrimidiniques	La gemcitabine est indiquée dans le traitement de patients atteints d'adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique.	07/04/1999	Important	ASMR III	OUI
TARCEVA (erlotinib) Laboratoire ROCHE	Inhibiteur des protéines tyrosines kinases	TARCEVA, en association à la gemcitabine, est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas métastatique.	19/03/2008	Insuffisant	-	Pas de prise en charge dans cette indication
Protocole FOLFIRINOX (association de : 5-FU, irinotécan et oxaliplatine)		Le protocole FOLFIRINOX est recommandé par l'ESMO <sup>3</sup> dans le cancer du pancréas métastatique chez les patients âgés de moins de 75 ans, ayant un score ECOG (performance status) compris entre 0 et 1 et un niveau de bilirubine $\leq 1,5$ N	Non évalué par l'HAS	-	-	

\*classe pharmaco-thérapeutique

\*\* et ses génériques

#### Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents sont la gemcitabine en monothérapie dans la population générale et le protocole FOLFIRINOX chez les patients âgés de moins de 75 ans, ayant un score ECOG (performance status) compris entre 0 et 1 et un niveau de bilirubine  $\leq 1,5$  N.**

## 7 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Autriche	OUI	
Danemark	OUI	« Patients ≥ 18 ans, avec un KPS ≥ 70% »
Royaume-Uni	OUI (Evaluation réalisée par le Cancer Drug Fund, pas d'évaluation par le NICE)	« Patients avec un adénocarcinome du pancréas confirmé par histologie ou cytologie, de stade IV (patients avec une maladie localement avancée non éligibles), pas de traitement antérieur par chimiothérapie excepté pour les patients ayant reçu une radiothérapie au moins 6 mois avant statut de performance 0-1 »
Allemagne	OUI (pas d'évaluation par l'AMNOG)	
Grèce	OUI	

## 8 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

### 8.1 Efficacité

A l'appui de sa demande d'inscription dans l'extension d'indication, le laboratoire a fourni une étude de phase III randomisée, ouverte ayant comparé l'association du *nab*-paclitaxel à la gemcitabine versus la gemcitabine seule : étude MPACT (Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial)<sup>5</sup>.

#### Etude MPACT (CA046)

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée en ouvert dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance en première ligne de traitement, de l'association *nab*-paclitaxel + gemcitabine versus gemcitabine seule chez 861 patients ayant un adénocarcinome du pancréas métastatique.

#### Schéma thérapeutique

La randomisation a été stratifiée selon : l'indice de performance de Karnofsky (70 à 80 versus 90 à 100), la présence ou non de métastases hépatiques et la région géographique (Australie versus Europe de l'est, Europe de l'ouest versus Amérique du nord).

Les patients du groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine ont été traités par *nab*-paclitaxel à la dose de 125 mg/m<sup>2</sup> suivi de gemcitabine à la dose de 1 000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse à J1, J8, J15 au cours de chaque cycle de 28 jours. Ceci correspond à l'administration de l'association *nab*-paclitaxel + gemcitabine chaque semaine pendant 3 semaines suivie d'une semaine de repos.

Les patients du groupe gemcitabine seule ont été traités par gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse à J1, J8, J15, J22, J29, J36, J43 au cours du cycle 1 (c'est-à-dire hebdomadairement pendant 7 semaines) puis à J1, J8 et J15 au cours d'un cycle de 28 jours pour les cycles suivants. Une période de repos de 1 semaine a été observée entre chaque cycle.

#### Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les critères d'inclusion comprenaient notamment :

- patients âgés de plus de 18 ans ayant un adénocarcinome du pancréas métastatique histologiquement ou cytologiquement confirmé (diagnostic  $\leq$  6 semaines avant la randomisation) ;
- lésions métastatiques (une ou plusieurs) mesurables par tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique ;
- absence de chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie ou traitement expérimental précédents pour le traitement de la maladie métastatique. Un traitement préalable avec le 5-FU ou la gemcitabine adjuvante à la radiothérapie > 6 mois précédant la randomisation était accepté ;
- KPS (Karnofsky Performance status)  $\geq$  70 ;
- fonctions hématologique, hépatique et rénale adéquates (défini par nombre absolu de neutrophiles  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , Hb  $\geq 9g/dL$ , bilirubinémie  $\leq$  L.N. supérieure).

Les critères de non-inclusion comprenaient notamment :

- métastases cérébrales, si elles n'étaient pas traitées et contrôlées depuis au moins 3 mois ;
- maladie localement avancée uniquement ;
- $\geq$  diminution de 10% du KPS entre la visite d'inclusion et les 72 heures précédant la randomisation ;

---

<sup>5</sup> Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med. 2013;369:1691-703

- antécédents de cancer dans les 5 dernières années, sauf pour le cancer in situ ou le carcinome basocellulaire ou épidermoïde cutané. Les patients atteints d'autres tumeurs malignes (sauf pour les leucémies chroniques) étaient éligibles s'ils étaient guéris par la chirurgie seule ou la chirurgie plus la radiothérapie, et sans maladie pendant au moins 5 ans ;
- infections non contrôlées nécessitant un traitement systémique, VIH, hépatite B ou C ;
- chirurgie majeure <4 semaines avant le début de l'étude ;
- risque cardiovasculaire élevé ;
- antécédents de maladie pulmonaire interstitielle, dyspnée lentement progressive et toux sèche,
- sarcoïdose, silicose, fibrose pulmonaire idiopathique, pneumopathie d'hypersensibilité pulmonaire ou plusieurs allergies ;
- antécédents de leucémies chroniques ;
- patients traités par warfarine.

### **Critère principal de jugement**

Le critère de jugement principal était la survie globale, définie comme la durée entre la randomisation et le décès du patient.

### **Critères de jugements secondaires**

- Survie sans progression définie comme la durée entre la randomisation et la première survenue de l'un des événements suivants : progression de la maladie ou décès, quelle qu'en soit la cause.
- Pourcentage de réponse objective (réponse complète + réponse partielle) évaluée toutes les 8 semaines par une relecture radiologique indépendante de tomographie par ordinateur (ou imagerie par résonance magnétique) à partir des critères RECIST version 1.0. Des données de qualité de vie n'ont pas été recueillies.

### **Analyse statistique**

- Population ITT : Tous les patients randomisés
- Population ITT modifiée : Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.

Il était prévu un total de 421 patients dans chaque groupe de traitement pour observer une différence statistiquement significative en termes de survie globale entre les deux groupes, avec la survenue d'au moins 608 événements, avec un risque alpha bilatéral de 0,049 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. Par ailleurs pour la survie globale et la survie sans progression, des analyses multivariées avec l'utilisation d'un modèle des risques proportionnels de Cox ont été réalisées pour évaluer l'influence des facteurs pronostics potentiels.

### **Résultats :**

Entre mai 2009 et avril 2012, un total de 861 patients a été randomisé (population ITT) selon un ratio 1:1 soient 431 patients dans le groupe de traitement par *nab*-paclitaxel + gemcitabine et 430 dans le groupe gemcitabine seule.

Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les différents groupes de traitements. L'âge moyen des patients était de 62,2 ans (58% hommes). Le pourcentage de patients âgés de plus de 75 ans a été de 10% (90/861 patients). Plus de 60% des patients ont été inclus dans des centres d'Amérique du Nord et seulement 9% des patients dans des centres de l'Europe de l'Ouest.

La majorité des patients inclus été en bon état général : 60% avaient un indice de performance de Karnofsky de 90-100 et 39% un indice de 70-80.

### Critère de jugement principal

A la date d'atteinte des événements prévus, 80% des patients randomisés étaient décédés : 333 décès (77%) dans le groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine et 359 dans le groupe gemcitabine seule (83%).

La médiane de survie globale a été allongée dans le groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine (8,5 mois) par rapport au groupe gemcitabine seule (6,7 mois) soit un gain absolu de 1,8 mois : HR= 0,72 ; IC95% = [0,617;0,835] ;  $p < 0,0001$ .

Le pourcentage de survie estimé à 12 mois a été de 35%, IC95% = [29,7;39,5] (108 patients) dans le groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine versus 22%, IC95% = [18,1;26,7] (69 patients) dans le groupe gemcitabine.

Le pourcentage de survie estimé à 24 mois a été de 9%, IC95% = [6,2;13,1] (16 patients) dans le groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine versus 4%, IC95% = [2,3;7,2] (7 patients) dans le groupe gemcitabine.

A titre informatif : dans des analyses exploratoires réalisées dans des sous-groupes prédéfinis, l'efficacité en termes de survie globale a été en faveur du groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine dans la majorité des sous-groupes<sup>6</sup> à l'exception de 2 : celui correspondant à un taux de CA 19-9 normal à l'inclusion (RR=1,07, IC95%= [0,692 - 1,661] (CA 19-9 : marqueur peu sensible et peu spécifique du cancer du pancréas) et celui des patients âgés de 75 ans et plus (n=41/431 dans le groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine et n=49/430 dans le groupe gemcitabine seule) avec un RR=1,08 IC<sub>95%</sub> [0,653 - 1,797]).

Par ailleurs, la proportion de patients recevant un traitement anti-cancéreux de deuxième ligne a été similaire entre les deux groupes de traitement, avec 162 patients (38%) dans le groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine et 179 patients (42%) dans le groupe gemcitabine seule.

Parmi ces patients : 112 (26%) dans le groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine et 130 (30%) dans le groupe gemcitabine seule ont reçu d'autres chimiothérapies à base de 5-FU ou de capécitabine, 19 patients (4%) versus 25 patients (6%) ont été traités par le protocole FOLFIRINOX modifié ou non et enfin, 27 patients (6%) du groupe gemcitabine seule ont reçu l'association *nab*-paclitaxel + gemcitabine. Les patients ont été censurés à la date d'instauration de cette nouvelle thérapie.

### Critères de jugement secondaires

La médiane de survie sans progression a été plus importante dans le groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine (5,5 mois, IC95% = [4,47;5,95]) que dans le groupe gemcitabine seule (3,7 mois, IC95% = [3,61;4,04]) : HR= 0,69, IC95% = [0,581 ; 0,821] ;  $p < 0,0001$ .

Le pourcentage de réponse objective (réponse complète + réponse partielle) a été plus important dans le groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine (23%, IC95% = [19,1;27,2]) que dans le groupe gemcitabine seule (7%, IC95% = [5,0;10,1]) : ratio des taux de réponse R= 3,19 ; IC95% = [2,178;4,662] ;  $p < 0,0001$ .

---

<sup>6</sup> Sexe, Age, KPS, région géographique, siège primaire du cancer du pancréas, stade au moment du diagnostic, présence de métastases hépatiques, présence d'une carcinose péritonéale, antécédents de duodéno pancréatectomie céphalique (intervention de Whipple), présence d'un stent biliaire lors de l'inclusion, présence de métastases pulmonaires et nombre de sites métastatiques, Taux de CA19-9.

## 8.2 Tolérance

### 8.2.1 Etude MPACT (CA046)

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 *nab*-paclitaxel + gemcitabine : n = 421/431
- groupe gemcitabine : n = 402/430

Le pourcentage d'événements indésirables a été de 99% (417/421 patients) dans le groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine et de 98% (395/402 patients) dans le groupe gemcitabine seule.

Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont été plus fréquents dans le groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine (35%, 149/421) que dans le groupe gemcitabine seule (24%, 95/402).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été (*nab*-paclitaxel + gemcitabine versus gemcitabine seule) :

- troubles gastro-intestinaux (84% versus 78%) :
  - nausées (54% versus 48%),
  - vomissements (36% versus 28%),
  - diarrhées (44% versus 24%),
- myélosuppression (67% versus 59%) :
  - neutropénie (42% versus 30%) dont neutropénie fébrile (3% versus 1%)
  - anémie (42% versus 33%),
  - thrombocytopénie (30% versus 29%), hémorragies (23% versus 13%), épistaxis (15% versus 3%),
  - leucopénie (14% versus 10%) dont sepsis (5% versus 2%),
- fatigue (59% versus 46%),
- neuropathie périphérique (54% versus 13%),
- alopecie (50% versus 5%),
- œdème périphérique (46% versus 31%),
- rashes cutanés (28% versus 10%).

Le pourcentage d'événements indésirables de grade  $\geq 3$  a été plus élevé dans le groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine (89%) que dans le groupe gemcitabine (75%), les principaux ayant été : neutropénie (33% versus 21%), thrombocytopénie (13% versus 8%), anémie (12% versus 8%), fatigue (18% versus 9%), neuropathie périphérique (17% versus 1%).

Des effets indésirables ayant entraîné le décès dans les 30 jours suivant la dernière dose de traitement ont été rapportés chez 4% des patients de chacun des 2 groupes de traitement.

La durée médiane de traitement a été de 3,9 mois dans le groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine et de 2,8 mois dans le groupe gemcitabine seule (durée moyenne : 4,8 versus 3,7 mois).

Le nombre moyen de cycles administrés a été de 4,4 cycles versus 3,3.

- Le pourcentage de patients ayant eu une réduction de dose suite à la survenue en raison d'un événement indésirable a été de 50% (209/421) dans le groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine versus 31% (125/402) dans le groupe gemcitabine seule.
- Le pourcentage de patients ayant eu une interruption de dose à la suite d'un événement indésirable a été de 3% (11/421) dans le groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine versus 2% (10/402) dans le groupe gemcitabine seule.
- Le pourcentage de patients ayant eu une dose reportée suite à la survenue d'un événement indésirable a été de 66% (276/421) dans le groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine versus 48% (192/402) dans le groupe gemcitabine seule.

Le pourcentage de patients ayant reçu une administration concomitante d'érythropoïétine a été de 16% versus 11%, et de transfusions sanguines a été de 12% versus 7%.

Dans un sous-groupe limité de patients âgés de 75 ans et plus (n=41/431 dans le groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine et n=49/430 dans le groupe gemcitabine seule), l'incidence des événements indésirables graves et de ceux ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été plus élevés dans le groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine que dans celui gemcitabine seule.

### 8.2.2 RCP et Plan de gestion des risques

Le laboratoire a fourni le dernier rapport de pharmacovigilance (PSUR 9) couvrant la période du 07/01/2012 au 06/01/2013.

De nouveaux signaux de tolérance, mises en garde et précautions d'emploi ont été émis durant cette période et intégrés au résumé des caractéristiques du produit (RCP), notamment :

- la septicémie qui a été rapportée avec une incidence de 5% chez les patients ayant ou non une neutropénie qui recevaient l'association *nab*-paclitaxel + gemcitabine.
- la pneumopathie rapportée chez 4% des patients traités *nab*-paclitaxel + gemcitabine
- les patients âgés de 75 ans et plus chez lesquels il n'a pas été démontré de bénéfice de l'association *nab*-paclitaxel + gemcitabine par rapport à la gemcitabine seule avec une fréquence plus élevée d'effets indésirables graves et d'effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement, incluant toxicités hématologiques, neuropathie périphérique, diminution de l'appétit et déshydratation.
- bien que les données disponibles soient limitées, il n'a pas été démontré de bénéfice en termes d'allongement de la survie globale chez les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas ayant un taux de CA 19-9 normal avant le début du traitement par ABRAXANE plus gemcitabine.
- l'avertissement sur les réactions d'hypersensibilité.
- l'ajout de l'œdème maculaire cystoïde comme un événement rare.
- l'ajout de sepsis et du sepsis neutropénique comme événements rares.

## 8.3 Résumé & discussion

Dans une étude de phase III randomisée, ouverte (étude MPACT CA046, n=861) réalisée chez 861 patients adultes ayant un adénocarcinome du pancréas métastatique et en bon état général (indice de Karnofsky  $\geq$  70), la médiane de survie globale (critère principal de jugement) avec l'association *nab*-paclitaxel (125 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV) + gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV) (8,5 mois) a été supérieure au traitement par gemcitabine seule (1000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV) (6,7 mois) ; HR= 0,72 ; IC95% = [0,617;0,835] ; p<0,0001.

En termes de tolérance, les arrêts de traitement pour événement indésirable ont été plus élevés dans le groupe *nab*-paclitaxel + gemcitabine (35%, 149/421) que dans le groupe gemcitabine seule (24%, 95/402) ainsi que les événements indésirables de grades  $\geq$  3 (89% versus 75%).

La toxicité de l'association a été principalement d'ordre hématologique avec une neutropénie de grades 3-4 dans un tiers des cas (33% versus 21%), neurologique avec une neuropathie périphérique de grades 3-4 (17% versus 1%) et gastro-intestinale

Enfin, les principaux événements indésirables ont été : nausées (54% versus 48%), diarrhées (44% versus 24%), alopecie (50% versus 5%), fatigue (59% versus 46%), œdème périphérique (46% versus 31%), neuropathie périphérique (54% versus 13%), neutropénie (42% versus 30%), anémie (42% versus 33%), thrombocytopenie (30% versus 29%), hémorragies (23% versus 13%).

En conclusion, l'association *nab*-paclitaxel + gemcitabine a montré un gain en termes de survie globale (critère de jugement principal) de 1,8 mois (8,5 versus 6,7 mois) par rapport à la gemcitabine seule au prix d'une toxicité majorée. Les données de qualité de vie ne sont pas disponibles.

## 9 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge actuelle d'un adénocarcinome du pancréas au stade métastatique est la suivante :

- Jusqu'à récemment, le traitement de référence de l'adénocarcinome du pancréas métastatique était représenté par la gemcitabine en monothérapie.
- L'utilisation du protocole de chimiothérapie FOLFIRINOX (association de 5-FU, irinotécan et oxaliplatine) représente une nouvelle option thérapeutique, validée dans les recommandations ESMO 2012<sup>3</sup>, TNCD<sup>7</sup> et NCCN 2014, chez les patients en bon état général, compte tenu du profil de toxicité, c'est-à-dire ceux âgés de moins de 75 ans, ayant un score ECOG (performance status) compris entre 0 et 1 et un niveau de bilirubine  $\leq$  1,5 N.

L'association ABRAXANE-gemcitabine représente une alternative thérapeutique en première ligne de traitement de l'adénocarcinome du pancréas au stade métastatique, cette association sera préférentiellement réservée, après décision en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, aux patients en bon état général (Karnofsky  $\geq$  80%). Une évaluation oncogériatrique des patients âgés de plus de 75 ans est nécessaire avant toute instauration de cette association thérapeutique.

Au total, compte tenu de l'absence d'alternative validée par une AMM, la Commission souligne l'intérêt de disposer de cette option de traitement à ce stade de la maladie.

<sup>7</sup> Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Disponible en ligne : [URL] : <http://www.tncd.org>

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

## 10.1 Service Médical Rendu

L'adénocarcinome du pancréas est un cancer à fort potentiel métastatique, le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé et qui engage le pronostic vital à court terme.

ABRAXANE en association à la gemcitabine est un traitement spécifique du l'adénocarcinome du pancréas métastatique.

Le rapport efficacité/effet indésirables d'ABRAXANE en association à la gemcitabine est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques représentées par la gemcitabine en monothérapie ou le protocole FOLFIRINOX (uniquement chez les patients âgés de moins de 75 ans, ayant un score ECOG compris entre 0 et 1 et un niveau de bilirubine  $\leq 1,5$  N).

Il s'agit d'un traitement de première ligne chez les patients en bon état général, compte tenu du profil de toxicité (patients âgés de moins de 75 ans, ayant un score de performance de Karnofsky  $\geq 80\%$ ).

Intérêt de santé publique : En France, L'incidence du cancer du pancréas est estimée à environ 11 662 nouveaux cas par an en 2012<sup>8</sup>. Une forte augmentation de l'incidence de ce cancer est constatée depuis 1980, le taux annuel moyen d'évolution est de l'ordre de 5% par an depuis 2005. Le cancer du pancréas se situe désormais au 6ème rang, en termes d'incidence, de l'ensemble des cancers. Le pronostic du cancer du pancréas est parmi les plus mauvais de tous les cancers. Le taux de survie relative à 5 ans tous stades confondus est de 6%<sup>9</sup>. Le poids de ce cancer sur la santé publique est donc important (405 194 DALYs - OMS Zone Euro A). Bien que le diagnostic soit le plus souvent réalisé à un stade avancé du fait d'une expression clinique tardive de la maladie, 20% des patients sont diagnostiqués à un stade où la tumeur est résécable<sup>10</sup>. Le poids de ce cancer pour la sous-population des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique et susceptible de bénéficier d'un traitement associant ABRAXANE et gemcitabine reste important.

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 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2014-2018, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

<sup>8</sup> Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. <http://www.inversus.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Estimation-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012-Tumeurs-solides> [Accès 17 7 2014]

<sup>9</sup> Grosclaude P ; Remontet L ; Belot A ; Danzon A ; Rasamimanana Cerf N ; Bossard N Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 02/2013. [http://opac.inversus.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=8758](http://opac.inversus.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8758) [Accès 17 7 2014].

<sup>10</sup> Guide – Affection de longue durée ALD 30 - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer du pancréas. HAS, Inca. Novembre 2010.

Au vu des résultats disponibles de la seule étude de phase III MPACT démontrant un bénéfice absolu en survie globale de 1,8 mois par rapport à la gemcitabine seule (réduction relative HR = 0,72 [IC 95 % = 0,62 - 0,84]) et de 1,8 mois en survie sans progression (HR= 0,69 [IC 95 % = 0,58 - 0,82]), il est attendu un impact supplémentaire faible en termes de morbi-mortalité de l'association ABRAXANE + gemcitabine.

La qualité de vie des patients n'a pas été évaluée dans l'étude pivot et une augmentation de la myélosuppression (48% *versus* 32% événements de grade 3) et de la neurotoxicité (17% de neuropathies périphériques de grade 3 *versus* 1%), susceptible d'induire des arrêts prématurés de traitement, a été notamment constatée dans cette même étude.

La transposabilité des résultats de l'étude pivot à la pratique clinique n'est assurée que dans la population en bon état général (Karnofsky  $\geq$  80%).

Il n'est pas attendu d'impact sur le système de santé.

La spécialité ABRAXANE apporte une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, l'impact attendu d'ABRAXANE sur la santé publique, lorsqu'il est utilisé en association à la gemcitabine dans cette indication est faible.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ABRAXANE en association à la gemcitabine, est important dans l'extension d'indication « traitement de première ligne de l'adénocarcinome du pancréas métastatique chez les patients adultes ».**

## 10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**La Commission considère qu'ABRAXANE en association à la gemcitabine, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la gemcitabine en monothérapie dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas métastatique, chez les patients adultes, en première ligne de traitement.**

## 10.3 Population cible

La population cible de ABRAXANE en association à la gemcitabine est représentée par les patients adultes ayant un adénocarcinome du pancréas métastatique.

En 2012, l'incidence du cancer du pancréas en France a été estimée à 11 662 nouveaux cas par an<sup>8</sup>. Le cancer du pancréas exocrine ou adénocarcinome canalaire pancréatique représente 90% des formes de ce cancer soit près de 10 500 patients par an.

Le pourcentage de patients diagnostiqués à un stade métastatique n'est pas retrouvé dans la littérature.

La base PMSI 2012 identifie 5 386 patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique et traités par chimiothérapie.

L'adénocarcinome du pancréas se caractérise par une incidence équivalente à la mortalité annuelle.

**Ainsi, la population cible d'ABRAXANE dans l'adénocarcinome du pancréas peut être estimée à 5 400 patients.**

**Cette population cible est probablement surestimée dans la mesure où l'association ABRAXANE-gemcitabine doit être préférentiellement réservé aux patients en bon état général (Karnofsky  $\geq$  80%) dont l'effectif ne peut être identifié.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « traitement de première ligne de l'adénocarcinome du pancréas métastatique chez les patients adultes » et aux posologies de l'AMM.**