

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

HALAVEN (éribuline), antinéoplasique



Intérêt clinique important dans le cancer du sein, avancé ou métastatique, mais pas d'avantage clinique démontré par rapport à la stratégie thérapeutique existante en 2^e ligne et progrès thérapeutique mineur $\geq$ 3^e ligne.

L'essentiel

- ▶ HALAVEN a l'AMM 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.
- ▶ En traitement $\geq$ 3^e ligne du traitement du cancer du sein métastatique, HALAVEN a démontré un gain en survie globale par rapport au traitement laissé au choix du médecin dans une étude de phase III (étude EMBRACE). La transposabilité des données n'est pas assurée en raison du profil des patients de l'étude qui ne correspond plus à celui observé en pratique clinique, notamment en termes d'antécédents de traitement.
- ▶ En 2^e ligne de traitement, les résultats de l'étude de supériorité versus capécitabine n'ont pas été concluants et on ne dispose pas d'étude de non-infériorité.

Stratégie thérapeutique

- L'objectif du traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique est une stabilisation avec amélioration de la qualité de vie, voire des rémissions plus ou moins prolongées sur plusieurs années. Le choix du traitement systémique dépend des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique et du délai avant la rechute.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
 - HALAVEN en monothérapie en 2^e ligne de chimiothérapie est une alternative thérapeutique aux autres monothérapies recommandées : capécitabine (XELODA) et vinorelbine (NAVELBINE) dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes HER2- dont la maladie a progressé. En cas de HER2+, l'utilisation de l'éribuline est plus tardive du fait de l'existence d'autres médicaments recommandés en seconde ligne.
 - HALAVEN en monothérapie en 3^e ligne de chimiothérapie et plus représente une thérapie de choix à ce stade de la maladie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique..
- Le positionnement en 2^e et 3^e ligne de chimiothérapie est évolutif du fait de l'intégration de nouveaux médicaments dans la stratégie thérapeutique pouvant conduire à une utilisation d'HALAVEN à une ligne plus tardive.

Données cliniques

- Rappel des études précédemment évaluées
En 2^e ligne de traitement, une étude de phase III randomisée, ouverte (étude 301) a inclus 1 102 patientes 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 2 500 mg/m² par voie orale (15,9 mois versus 14,5 mois), ni en termes de survie sans progression entre le groupe éribuline et le groupe capécitabine (4,1 mois versus 4,2 mois).

En 3^e ligne et plus, une étude de phase III (EMBRACE) 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).

En 2^e ligne et plus, une analyse groupée a été effectuée pour les patients issus des 2 études 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). Des résultats d'analyse sur différents sous-groupes (HER+, HER-, triple négative...) ont été réalisés, cependant, ils demeurent exploratoires et ne permettent pas de tirer de conclusions fiables sur l'effet du traitement dans ces sous-groupes.

■ Nouvelles données

Une étude comparative observationnelle rétrospective réalisée à partir de la base de données ESME a regroupé 16 703 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique traitées entre janvier 2008 et décembre 2014. Les résultats ont suggéré les points suivants :

- En 2^e ligne (n=5800 patientes) : la médiane de survie globale a été de 12,4 mois dans le groupe éribuline et 11,8 mois dans le groupe « autres chimiothérapies ».
- En 3^e ligne (n=3315 patientes) : la médiane de survie globale a été de 10,5 mois dans le groupe éribuline et de 7,8 mois dans le groupe « autres chimiothérapies ».

Ces résultats suggèrent un bénéfice en faveur de l'utilisation de l'éribuline. Cependant, compte tenu de leur méthodologie, ils ne sont pas de nature à apporter une démonstration de même niveau de preuve que les essais cliniques.

Conditions particulières de prescription

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

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par HALAVEN est important.
- En 2^{ème} ligne : en l'absence de démonstration d'une efficacité ou d'une tolérance supérieure à la stratégie thérapeutique existante en 2^e ligne de chimiothérapie 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).
- En 3^e ligne et plus : les nouvelles données d'efficacité sur HALAVEN en 3^e ligne de chimiothérapie et plus d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé, ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu précédemment attribuée par la Commission à savoir une ASMR mineure (IV) dans la stratégie thérapeutique.
- Avis favorable au maintien de la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du **21 novembre 2018**
(CT-16951) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »