



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 novembre 2005

ELOXATINE 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion

- 1 flacon (verre) de 50 mg : 559 648-6

- 1 flacon (verre) de 100 mg : 559 649-2

Laboratoire SANOFI SYNTHELABO FRANCE

Oxaliplatine

Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière.

Date de l'AMM européenne : 12 avril 1996

Date de l'extension d'indication (Rectificatif d' AMM) : 12 janvier 2005

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication :
« l'oxaliplatine est indiqué en association avec le 5-fluoro-uracile et l'acide folinique dans le traitement adjuvant du cancer du colon au stade III (stade C de Dukes) après résection complète de la tumeur initiale ».

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Oxaliplatine

1.2. Indication

L'oxaliplatine en association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique est indiqué dans :

- le traitement adjuvant du cancer du colon au stade III (stade C de Dukes) après résection complète de la tumeur initiale (**extension d'indication**)
- le traitement des cancers colorectaux métastatiques.

1.3. Posologie

RESERVE A L'ADULTE

La dose recommandée d'oxaliplatine en traitement adjuvant est de 85 mg/m² par voie intraveineuse répétée toutes les deux semaines pendant 12 cycles (6 mois). La dose sera ajustée en fonction de la tolérance (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi du RCP). L'administration de l'oxaliplatine doit toujours précéder celle des fluoropyrimidines.

Populations à risque

- Insuffisants rénaux : l'oxaliplatine n'a pas été étudié chez les insuffisants rénaux sévères. Chez les patients présentant une altération modérée de la fonction rénale, le traitement peut être instauré à la dose recommandée. Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients avec une faible altération de la fonction rénale.
- Insuffisants hépatiques : l'oxaliplatine n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Il n'a pas été observé d'aggravation de la toxicité aiguë de l'oxaliplatine dans le sous-groupe de patients présentant des anomalies des fonctions hépatiques. Lors du développement clinique, aucun ajustement de la dose n'a été effectué chez les patients ayant des anomalies des fonctions hépatiques.
- Sujets âgés : Il n'a pas été observé d'aggravation de la toxicité sévère de l'oxaliplatine utilisé seul ou en association avec le 5-fluorouracile chez les sujets de plus de 65 ans. En conséquence, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

L	: ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L01	: ANTINEOPLASIQUES
L01X	: AUTRES ANTINEOPLASIQUES
L01XA	: DERIVES DU PLATINE
L01XA03	: Oxaliplatine

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les médicaments cytotoxiques indiqués dans le traitement adjuvant à la chirurgie du cancer colorectal (administrés par voie injectable) :

5 Fluoro-uracile (5FU) :

- Fluorouracile ICN
- Fluorouracile DAKOTA
- Fluorouracile MERAM
- Fluorouracile MERCK
- Fluorouracile TEVA

Leucovorine (LV) = acide folinique (AF) indiqué en association au 5 fluoro-uracile.

- Lévofolinate de calcium (ELVORINE)
- Folate de calcium AGUETTANT
- Folate de calcium DAKOTAPHARM
- Folate disodique (NAFOLINE)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le traitement adjuvant du cancer du côlon après résection chirurgicale de la tumeur, l'intérêt d'associer l'oxaliplatine au 5-fluoruracile/acide folinique (LV5FU2¹) a été évalué dans une étude clinique comparative (étude MOSAIC).

3.1. Efficacité

L'objectif principal de l'étude MOSAIC a été de démontrer la supériorité de l'association FOLFOX4 (oxaliplatine + LV5FU2) par rapport au traitement standard LV5FU2.

2 246 patients âgés de 18 à 75 ans, opérés d'un cancer du côlon aux stades II et III et randomisés à part égale dans chaque groupe de traitement ont été inclus. Le traitement par oxaliplatine devait être débuté dans les 7 semaines suivant la chirurgie. La durée médiane entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie a été de 5,7 semaines (1,7 à 17,0). Les traitements ont été administrés à J1 et J2 tous les 15 jours pour un total de 12 cycles (i.e. 6 mois).

Les patients ont été évalués avant la randomisation, puis toutes les 2 semaines durant le traitement et tous les 6 mois pendant 5 ans.

Le critère de jugement principal a été la survie sans maladie à 3 ans (DFS : Disease-Free Survival) définie par le temps écoulé entre la randomisation et la survenue d'une rechute ou d'un décès.

Une méta-analyse² a démontré que la DFS à 3 ans est un critère intermédiaire de jugement corrélé au critère de survie à 5 ans. L'ODAC (Oncologic Drug Advisory Committee), comité consultatif sur les médicaments anticancéreux de la Food and Drug Administration (FDA), a récemment accepté la DFS à 3 ans comme critère d'évaluation valide pour les essais effectués dans le traitement du cancer du côlon au stade précoce.

Résultats

- Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été comparables dans les deux groupes de traitement ; 60 % de l'effectif avaient un cancer colique au stade III (stade C de Dukes) et 40 % au stade II (B2 de Dukes).
- Le nombre médian de cycles de traitements reçus a été de 12 dans les deux bras de traitement. 74,7 % des patients sous FOLFOX4 et 86,5 % sous LV5FU2 ont reçu l'ensemble des 12 cycles prévus.

Efficacité (analyse en intention de traiter)

Le taux de survie sans maladie à 3 ans (DFS : Disease Free Survival) a été de 78,7 % dans le groupe FOLFOX4 contre 73,3 % dans le groupe LV5FU2, soit une diminution du risque absolu de 5,4 % ($p = 0,0008$) et une réduction du risque relatif de survenue d'une récurrence (RRR) de 24 % en faveur du traitement par FOLFOX4. Après un suivi médian de 44,2 mois, le nombre des récurrences et des décès a été de 259 (23,1 %) dans le groupe FOLFOX4 contre 324 (28,9 %) dans le groupe LV5FU2.

¹ Le protocole LV5FU2 est considéré comme le traitement adjuvant de référence. Il est administré sur une période de 6 mois.

² Sargent DJ, Wieand S, Benedetti J, Labianca R, Haller DG, Shepherd LE, Seitz JF, Francini G, de Gramont A, Goldberg RM. Disease-free survival (DFS) vs. overall survival (OS) as a primary endpoint for adjuvant colon cancer studies : Individual patient data from 12 915 patients on 15 randomized trials. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 (14S) : abstr n°3502

Résultats lors de l'analyse (44,2 mois) dans chaque groupe de traitement (population en intention de traiter)

Paramètres	FOLFOX4	LV5FU2
Nombre de patients	1 123	1 123
Nombre d'événements (%)	259 (23,1 %)	324 (28,9 %)
Probabilité de survie sans maladie [IC à 95 %] :		
1 an	92,6 % [91,1 % - 94,1 %]	89,2 % [87,3 % - 91,0 %]
2 ans	83,4 % [81,3 % - 85,6 %]	78,3 % [75,9 % - 80,7 %]
3 ans	78,7 % [76,2 % - 81,1 %]	73,3 % [70,6 % - 75,9 %]
p (Log Rank test)	p = 0,0008	
Risque relatif (IC à 95 %)	0,76 [0,64 – 0,89]	
Réduction du Risque Relatif de récurrences	24 %	

Chez les patients au stade III, le taux de survie sans maladie à 3 ans a été de 72,8 % dans le groupe FOLFOX4 et de 65,8 % dans le groupe LV5FU2 (risque relatif de 0,75, IC à 95 % [0,62 à 0,90] ; p = 0,002).

La survie globale à 3 ans n'a pas différé chez les patients des deux groupes.

Aucun patient de plus de 75 ans n'ayant été inclus dans cette étude, la question de l'extrapolation de ces résultats à ce sous-groupe de patients concernés par cette affection est posée.

3.2. Effets indésirables

Dans le groupe FOLFOX4, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des neutropénies, de la diarrhée et des vomissements.

L'incidence totale des événements indésirables graves a été de 22,7 % dans le groupe FOLFOX4 et de 14,6 % dans le groupe LV5FU2.

Les événements indésirables graves suivants ont été observés plus fréquemment dans le groupe FOLFOX4 :

- granulocytopénies (0,4 %, sous FOLFOX4 contre 0,1 % sous LV5FU2)
- neutropénies fébriles (0,7 % sous FOLFOX4 contre 0,1 % sous LV5FU2)
- sepsis neutropéniques (1,1 % sous FOLFOX4 0,1 % sous LV5FU2)
- réactions allergiques (1,8 % sous FOLFOX4 contre 0,1 % sous LV5FU2).

Par ailleurs, 2 patients ont développé une fibrose pulmonaire sous FOLFOX4.

Les neutropénies de grade 3 ou 4 ont été observées dans 41,1 % des cas sous FOLFOX4 et dans 4,7 % des cas sous LV5FU2. Elles ont été accompagnées de fièvre ou d'infections dans 1,8 % des cas (20 patients) sous FOLFOX4 et dans 0,2% (2 patients) sous LV5FU2.

La diarrhée et les neutropénies semblent survenir plus fréquemment chez les sujets les plus âgés (> 65 ans).

Quatre vingt douze pour cent (92 %) des patients ayant reçu FOLFOX4 ont eu des paresthésies (neuropathies périphériques sensitives) pendant le traitement, contre 16% dans le groupe LV5FU2.

Des neuropathies périphériques sensibles (à doses cumulatives) de grade 3 ont été observés dans 12,4 % des cas sous FOLFOX4 contre moins de 0,5% dans le groupe LV5FU2. Chez 0,5% des patients, ces neuropathies de grade 3 étaient toujours symptomatiques à 18 mois.

Les principaux effets indésirables et leur incidence en fonction de leur grade :

Toxicités selon les critères du NCI-CTC (version 1)

Événements indésirables (%)	FOLFOX4 (n = 1 108)			LV5FU2 (n = 1 111)		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Paresthésies	92,0	12,4	SO	15,6	0,2	SO
Neutropénies	78,9	28,8	12,3	39,9	3,7	1,0
Thrombocytopénies	77,4	1,5	0,2	19,0	0,2	0,2
Anémies	75,6	0,7	0,1	66,9	0,3	-
Nausées	73,7	4,8	0,3	61,1	1,5	0,3
Diarrhée	56,3	8,3	2,5	48,4	5,1	1,5
Vomissements	47,2	5,3	0,5	24,0	0,9	0,5
Mucites/stomatites	42,1	2,8	0,1	39,7	2,1	0,2
Toxicité cutanée	31,5	1,4	0,6	35,5	1,7	0,7
Alopécies	30,2	NA	NA	NA	NA	NA
Allergies	10,4	2,3	0,6	1,9	0,1	0,1
Événements thrombo-emboliques	5,7	1,0	0,2	6,5	1,7	0,1
Neutropénies avec fièvre ou infection	1,8	1,4	0,4	0,2	0,1	0,1

NA : « non applicable » selon l'échelle de gradation établie dans la version 1 du NCI-CTC

3.3. Conclusion

Dans une étude comparative de 2 246 patients du cancer du côlon ayant reçu un traitement adjuvant à la chirurgie, le taux de survie sans maladie à 3 ans chez les patients au stade III a été de 72,8 % dans le groupe FOLFOX4 et de 65,8 % dans le groupe LV5FU2 (risque relatif de 0,75, IC à 95 % [0,62 à 0,90] ; p = 0,002).

L'association FOLFOX4 a été à l'origine d'effets indésirables supplémentaires, en particulier des neutropénies, des allergies et des neuropathies périphériques. Des neuropathies périphériques sensibles (doses cumulatives) de grade 3 se sont produits chez 12,4 % d'entre eux, contre <0,5% dans le groupe LV5FU2. Ces neuropathies restaient symptomatiques à 18 mois chez 0,5 % des patients.

Il n'a pas été observé de différence en termes de survie globale entre les deux traitements. L'impact sur la qualité de vie n'a pas été évalué. Les résultats à 5 ans ne sont pas encore disponibles.

L'intérêt de FOLFOX4 n'a pas été évalué chez les patients de plus de 75 ans qui constituent pourtant une fraction de la population cible.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Conclusions rendues dans le cadre du traitement adjuvant du cancer du colon au stade III (stade C de Dukes) après résection complète de la tumeur initiale, en association avec le 5-fluoro-uracile et l'acide folinique» :

4.1. Service médical rendu

Le cancer colo-rectal est une affection grave³ engageant le pronostic vital. Le risque de récurrence après résection chirurgicale de la tumeur initiale est élevé.

L'oxaliplatine (ELOXATINE) entre dans le cadre d'un traitement adjuvant de la résection de la tumeur initiale à visée curative, chez les patients ayant un cancer du côlon de stade III (stade C de Dukes). Cette spécialité est un médicament de première intention.

Le rapport efficacité/effets de l'oxaliplatine en association au 5-fluorouracile et à l'acide folinique est important.

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses (l'association LV5FU2 pour la majorité des patients).

Intérêt en termes de santé publique attendu

Le cancer colorectal est une situation clinique grave et fréquente qui constitue un fardeau de santé publique majeur. Le fardeau représenté par la population de patients susceptibles de bénéficier de cette spécialité, dans le cadre de son extension d'indication (stade C de Dukes), est important.

Compte tenu du pronostic actuel associé à la prise en charge habituelle, il existe un besoin thérapeutique important.

D'après les résultats de l'essai présenté (MOSAIC), et compte tenu des thérapeutiques actuellement utilisées, la spécialité ELOXATINE devrait avoir un impact modéré sur la morbidité associée aux cancers colo-rectaux. En revanche, l'impact sur la mortalité (à 5 ans) n'est pas connu à ce jour.

Du fait de l'absence de patients âgés de plus de 75 ans inclus dans l'essai MOSAIC, la transposabilité des résultats de cet essai à la population âgée de plus de 75 ans n'est pas assurée.

En conséquence, dans le cadre de son extension d'indication, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité ELOXATINE. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu de la spécialité ELOXATINE 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion est important.

³ Note. La mortalité est de 15 à 16 000 décès/an, dont 8 000 décès chez la femme. Le taux de survie à 5 ans est de 30 à 40 % dans les formes localisées de la maladie (stade III) ; la médiane de survie est de 24 mois dans les formes métastatiques.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III, l'oxaliplatine (ELOXATINE) en association au LVFU2 (protocole FOLFOX4⁴) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (de niveau III) par rapport au protocole LV5FU2.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans le cancer colique non métastatique, la chirurgie constitue la modalité de traitement mise en œuvre en 1^{ère} intention chez la majorité des patients, y compris chez les sujets âgés. Néanmoins, 40 à 50 % des patients rechutent et nécessitent par la suite un traitement complémentaire.

Le risque de rechute après la chirurgie dépend notamment du stade tumoral au moment de la résection tumorale chirurgicale. Dans les tumeurs avec envahissement profond de la paroi intestinale (stade II, stade B2 de Dukes) et/ou envahissement ganglionnaire loco-régional (stade III, stade C de Dukes), le risque de métastases microscopiques résiduelles ou à distance est significativement plus élevé que dans les formes tumorales localisées (stade I, stades A, B1 de Dukes).

Dans le cancer du côlon au stade III (stade C de Dukes), l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante systématique à la chirurgie associant le 5-fluorouracile à l'acide folinique (LV5FU2) et administrée durant 6 mois est bien établi. Le bénéfice clinique se traduit par une amélioration de la survie avec une réduction de la mortalité de l'ordre de 33% et du risque de récurrence à 5 ans.

Au vu des résultats à 3 ans de l'étude clinique MOSAIC, l'association oxaliplatine/LV5FU2 (FOLFOX4) est apparue plus efficace sur la survie sans récurrence que LV5FU2, au prix d'une toxicité principalement neurologique.

4.4. Population cible

La population cible d'ELOXATINE correspond à celle des patients ayant un cancer du côlon au stade III (stade C de Dukes) et relevant d'un traitement adjuvant après résection complète de la tumeur initiale.

En 1995, l'incidence annuelle du cancer colorectal a été de 33 405 personnes⁵. En sachant que de 1985 à 1995 l'incidence a crû de 10 %, l'incidence annuelle actuelle peut être estimée à 37 000 patients/an⁶.

On fait l'hypothèse que :

- parmi ces 37 000 patients, 2/3 avaient un cancer du côlon et 1/3 un cancer du rectum⁷, il y aurait 24 600 patients chaque année ayant un diagnostic de cancer du côlon.

⁴ - Acide folinique 200 mg/m² durant 2 heures, suivi de 5-FU 400 mg/m² en bolus, puis 5FU 600 mg/m² en perfusion de 22 heures, J1 et J2, répétés tous les 14 jours sur 12 cycles.

- Oxaliplatine 85 mg/m² en perfusion de 2 heures en administration simultanée avec l'acide folinique, J1.

⁵ Eilstein D, Hédelin G, Schaffer P. Incidence du cancer colorectal dans le Bas-Rhin : tendance et projection jusqu'en 2009. Bull Cancer 2000 ; 87 (7-8) : 595-599.

⁶ Bouvier AM. Côlon-rectum. In : Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Estève J : Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 ; 2003 : 53-59. http://www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport_cancer_2003

⁷ PMSI – Statistiques. <http://stats.atih.sante.fr/mco/statone.php>

- parmi les patients opérés d'un cancer du côlon, de 30 à 40 % seraient diagnostiqués au stade III chaque année, soit 7 500 à 10 000⁸ patients.

Dans la mesure où l'ensemble des patients opérés d'un cancer du côlon au stade III relèvent d'un traitement adjuvant, la population cible de l'oxaliplatine administré selon le protocole FOLFOX4 dans le cadre d'un traitement adjuvant à la résection d'un cancer du côlon au stade III est estimée aux environs de 7 500 à 10 000 patients/an.

Notes. Cf. avec les experts.

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'extension d'indication : « en association avec le 5-fluoro-uracile et l'acide folinique dans le traitement adjuvant du cancer du colon au stade III (stade C de Dukes) après résection complète de la tumeur initiale ».

La Commission de Transparence demande la mise en place d'une étude auprès de patients âgés de plus de 75 ans, atteints de cancer du colon traités par ELOXATINE. Elle aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :

- les conditions d'utilisation de cette spécialité (y compris le profil des patients traités, les thérapeutiques associées...),
- et l'évolution clinique des patients (fréquence des arrêts de traitement, motifs des arrêts de traitements...).

La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission.

⁸ Hamilton JM, Grem JL. Lower gastrointestinal cancer. In : Current Cancer Therapeutics, Third Edition. Philadelphia : Churchill Livingstone. Kirkwood JM, Lotze MT, Yasko JM eds. 1998 : 156-160.