

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
8 juin 2016***Date d'examen par la Commission : 17 février 2016**L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 2 mars 2016 a fait l'objet d'une audition le 8 juin 2016.**L'avis ci-après a été adopté.***sonidegib****ODOMZO 200 mg, gélules**

Boîte de 10 (CIP : 34009 300 307 1 4)

Boîte de 30 (CIP : 34009 300 307 2 1)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA

Code ATC	L01XX48 (antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« ODOMZO est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un carcinome basocellulaire (CBC) localement avancé qui ne relève pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie. »

SMR	Important
ASMR	Au même titre qu'ERIVEDGE, ODOMZO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement du carcinome basocellulaire localement avancé ne relevant pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie.
Place dans la stratégie thérapeutique	ODOMZO est une alternative à ERIVEDGE dans le traitement de première intention du carcinome basocellulaire localement avancé qui ne relève pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	14/08/2015 (procédure centralisée)
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 cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : - pour tous les patients : la prescription nécessite la signature de l'accord de soins ; - pour les femmes en âge de procréer : - la prescription est limitée à 1 mois de traitement - un test de grossesse doit être réalisé dans les 7 jours précédant l'initiation du traitement, plus tous les mois durant le traitement - la prescription et la délivrance doivent avoir lieu dans les 7 jours qui suivent un test de grossesse négatif.
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XX Autres antinéoplasiques L01XX48 sonidegib

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité ODOMZO 200 mg, gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

ODOMZO (sonidegib), comme ERIVEDGE (vismodegib) appartient à la classe des inhibiteurs de Hedgehog. L'activation de cette voie, présente dans plus de 90% des cas de carcinomes basocellulaires, est à l'origine de la prolifération cellulaire. ODOMZO et ERIVEDGE ont l'AMM dans le traitement du carcinome basocellulaire localement avancé ne relevant pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie. Par ailleurs, ERIVEDGE dispose d'une indication dans les carcinomes basocellulaires au stade métastatique.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ODOMZO est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un carcinome basocellulaire (CBC) localement avancé qui ne relève pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie. »

04 POSOLOGIE

« Odomzo doit être uniquement prescrit par ou sous la surveillance d'un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'indication autorisée.

Posologie

La dose recommandée d'Odomzo est de 200 mg de sonidegib par voie orale, une fois par jour, au moins deux heures après un repas et au moins une heure avant le repas suivant, à la même heure chaque jour.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce qu'il entraîne une toxicité non acceptable.

Modifications de posologies en cas d'élévation de la créatine phosphokinase (CPK) et d'événements indésirables d'ordre musculaire

Une interruption temporaire du traitement par Odomzo et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaire en cas d'élévation de la CPK et d'événements indésirables d'ordre musculaire.

Autres modifications de posologies

La prise en charge d'effets indésirables sévères ou non tolérables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement (avec ou sans diminution de dose ultérieure) ou son arrêt.

Lorsque l'interruption du traitement est nécessaire, il doit être envisagé, après la résolution de l'effet indésirable à un grade ≤ 1 , de reprendre Odomzo à la même dose.

Lorsqu'une diminution de la posologie est nécessaire, la dose doit être diminuée à 200 mg tous les deux jours. Si le même effet indésirable survient après avoir réduit la fréquence de prise à un jour sur deux et ne présente aucune amélioration, il convient d'envisager l'arrêt définitif du traitement par Odomzo.

En raison de la longue demi-vie de sonidegib, le plein effet d'une interruption de traitement ou d'un ajustement de la posologie sur plusieurs effets indésirables n'est attendu généralement qu'après quelques semaines.

Durée du traitement

Dans les essais cliniques, le traitement par Odomzo a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Des interruptions de traitement allant jusqu'à 3 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. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le carcinome basocellulaire (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 basocellulaire localement avancé, ou CBCla). Encore plus rarement, ces lésions s'étendent à des sites distants (carcinome basocellulaire 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).

Les chimiothérapies locales ou générales (sels de platine, 5 FU) sont peu efficaces et souvent mal tolérées chez les patients âgés. Récemment le vismodegib (ERIVEDGE) a eu l'AMM comme traitement de recours du CBC localement avancé ou métastatique ne relevant pas d'un traitement par chirurgie ou radiothérapie. De ce fait, le besoin thérapeutique est couvert avec un seul médicament.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

DCI	Laboratoire	Indications	Date avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/Non
vismodegib (ERIVEDGE)	ROCHE	Erivedge est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de : <ul style="list-style-type: none"> • carcinome basocellulaire métastatique symptomatique (CBCm) • carcinome basocellulaire localement avancé (CBCla) pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées. 	18/12/2013	Important	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.	Oui

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Vismodegib (ERIVEDGE) est le comparateur cliniquement pertinent. Il dispose d'une indication plus large que ODOMZO car il inclut les stades métastatiques du carcinome basocellulaire. Le développement de la spécialité ERIVEDGE a eu lieu parallèlement à celui de ODOMZO.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et conditions particulières
Pays UE	En cours	Indication de l'AMM
Suisse	Oui (30/06/2015)	Indication de l'AMM
Etats-Unis	Oui (24/07/2015)	Indication de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé consiste en une étude pivot A2201 (étude BOLT) de phase II analysée ci-après.

08.1 Efficacité

Etude BOLT (A2201)

Etude de phase II qui a évalué deux posologies d'ODOMZO : 200 ou 800 mg/j chez 230 patients atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé (CBCla) ou d'un carcinome basocellulaire métastatique (CBCm) pour lequel la chirurgie et la radiothérapie n'étaient pas appropriées.

	Etude BOLT
Type de l'étude	Etude de phase II multicentrique, randomisée en double aveugle comparant la prise journalière de deux posologies de sonidegib.
Date et durée de l'étude	Etude débuté le 20/07/2011, suivi des patients en cours.
Objectif de l'étude	Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de sonidegib dans le traitement du carcinome basocellulaire métastatique ou localement avancé ne relevant pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> <ul style="list-style-type: none">▪ Adulte de plus de 18 ans▪ Diagnostic histologiquement confirmé de carcinome basocellulaire métastatique ou localement avancé ne relevant pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie▪ Indice OMS < 2▪ Répondant à des critères biologiques prédéfinis <u>Critères de non inclusion :</u> <ul style="list-style-type: none">▪ Intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant le début du traitement.▪ Existence d'autres pathologies non contrôlées susceptibles d'avoir une incidence sur l'interprétation des données.▪ Incapacité de prise orale de médicament.▪ Traitement antérieur avec des traitements inhibiteurs de la voie Héhgehog.▪ Présentant des troubles neuromusculaires ou traités par des médicaments à risque de rhabdomyolyse.▪ Ayant pris part à une étude clinique dans les 4 semaines précédant l'inclusion.▪ Traités ou ayant arrêté un traitement de chimiothérapie depuis moins de 4 semaines précédant l'inclusion.▪ Traités par des médicaments à marges thérapeutiques étroites connu
Cadre et lieu de l'étude	58 centres mondiaux repartis sur 12 pays (Europe, Amérique du Nord, Océanie) dont 5 centres français.
Produits étudiés	Sonidegib
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none">▪ ORR (Objective Response Rate) : Critère de réponse objective statuant du pourcentage de patient en réponse complète ou partielle évaluée par revue centralisée selon :<ul style="list-style-type: none">▪ Le score mRECIST pour les patients présentant un CBCla▪ Le score RECIST 1.1 pour les patients présentant un CBCm Le traitement par sonidegib était considéré comme efficace si le taux de réponse objectif pour l'ensemble des patients atteints de CBC était supérieur à 30%

Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durée de réponse tumorale (DoR : Duration of Response) : délai entre la réponse aux traitements (CR ou RP) et la progression de la maladie ▪ Taux de réponse complète (CRR : Complet Response Rate) : pourcentage de patients en réponse complète dans la population d'analyse. ▪ Délai de réponse (TTR : Time to Tumor Response) : délai de réponse tumorale ▪ Survie sans progression (PFS) ▪ Survie globale (OS) ▪ Impact de sonidegib sur la qualité de vie (PRO : Patient-Reported Outcome)
Taille de l'échantillon	Le nombre de patients à inclure étaient de 210 afin d'inclure une totalité de 150 patients dans la cohorte pEAS.
Méthode de randomisation	<p>Patients éligibles aux traitements randomisés selon un ration 1 : 2 recevant ainsi quotidiennement :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sonidegib 200 mg ▪ Sonidegib 800 mg <p>Stratification sur l'avancement de la pathologie (CBCla et CBCm) et les données démographiques. Stratification de la cohorte CBCla sur des données histologiques distinguant CBC agressif et non agressif.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>L'analyse principale était réalisée sur la cohorte per protocole. L'analyse de l'ORR sur la cohorte ITT était considérée comme secondaire.</p> <p>Les analyses de sensibilité ont été effectuées pour conforter la robustesse des résultats obtenus.</p>

Résultats :

Au total, 230 patients ont été inclus (localement avancé n=194 ; métastatique n=36). On compte dans la population d'analyse ITT 79 patients dans le groupe sonidegib 200 mg et 151 patients dans le groupe sonidegib 800 mg.

La majorité des patients (CBCla 74 %, CBCm 92 %) avait déjà fait l'objet d'autres traitements, dont la chirurgie (CBCla 73 %, CBCm 85 %), la radiothérapie (CBCla 18 %, CBCm 54 %) et des traitements antinéoplasiques (CBCla 23 %, CBCm 23 %).

Tableau 1 : Principales caractéristiques des patients inclus dans l'étude BOLT (ITT)

	Sonidegib 200 mg N=79	Sonidegib 800 mg N=151	Total N = 230
Age, années			
Moyenne (ET)	65,6 (15,67)	63,6 (14,59)	64,3 (14,96)
Médiane	67,0	65,0	66,0
> 65 ans, n (%)	32 (40,5)	73 (48,3)	105 (45,7)
≤ 65 ans, n (%)	47 (59,5)	78 (51,7)	125 (54,3)
Sexe, n (% patients)			
Homme	48 (60,8)	96 (63,6)	144 (62,6)
Femme	31 (39,2)	55 (36,4)	86 (37,4)
Origine ethnique, n (% patients)			
Africain / Afro-Américains	0	1 (0,7)	1 (0,4)
Caucasien	71 (89,9)	145 (96,0)	216 (93,9)
Autres	8 (10,1)	5 (3,3)	13 (5,7)
Origine géographique, n (% patients)			
Europe	45 (57,0)	83 (55,0)	128 (55,7)
Amérique du Nord	29 (36,7)	61 (40,4)	90 (39,1)
Australie	5 (6,3)	12 (4,6)	12 (5,2)
Critère histologique, n (% patients)			
CBC infiltrant	31 (39,2)	57 (37,7)	88 (38,3)
CBC nodulaire	28 (35,4)	42 (27,8)	70 (30,4)
CBC superficiel	10 (12,7)	25 (16,6)	35 (15,2)
CBC sclérodermiforme	6 (7,6)	8 (5,3)	14 (6,1)
CBC basosquameux	2 (2,5)	7 (4,6)	9 (3,9)
CBC multifocal	1 (1,3)	4 (2,6)	5 (2,2)
Avancement de la pathologie, n (% patient)			
CBCIa de mauvais pronostic	37 (46,8)	75 (49,7)	112 (48,7)
CBCIa de bon pronostic	29 (36,7)	53 (35,1)	82 (35,7)
CBCm	13 (16,5)	23 (15,2)	36 (15,7)
Localisation de la lésion initiale, n (% patients)			
Cutanée sans autre précision	31 (39,2)	68 (45,0)	99 (43,0)
Cuir chevelu	8 (10,1)	9 (6,0)	17 (7,4)
Front	7 (8,9)	9 (6,0)	16 (7,0)
Face	6 (7,6)	13 (8,6)	19 (8,3)
Nombre de lésions à l'état initial			
0	0	1 (0,7)	1 (0,4)
1	30 (38,0)	56 (37,1)	56 (37,1)
≥ 2	49 (62,0)	94 (62,3)	94 (62,3)
Taille des lésions (évaluée par la photographie pour les CBCIa et par IRM ou CT pour les CBCm)			
CBCIa :			
n (patients)	53	105	158
Médiane (mm)	48,7	47,8	47,9
Min- Max (mm)	10,7 – 262,0	10,0 – 414,5	10,0 – 414,5
CBCm :			
n (patients)	12	20	32
Médiane (mm)	38,0	50,5	46,0
Min – Max (mm)	15,0 – 121,0	16,0 – 146,0	16,0 – 146,0

Résultat sur le critère principal : Taux de réponse objective (réponse complète + réponse partielle)

➤ **Analyse intermédiaire avec un suivi médian de 14 mois**

Le taux de réponse objective pour toute la population de l'étude a été de 36,4% (IC95% : [23,8 - 50,4]) pour la posologie de 200 mg et de 33,6% (IC 95% : [25,1 - 43,0]) pour la posologie de 800 mg (le seuil requis dans le protocole pour conclure à une efficacité était de 30%) en analyse PP. Une différence minime a été constatée entre les deux posologies (-2,7%; IC 95% CI : [-18,73 - 12,45]) et l'AMM a retenu la posologie de 200 mg par jour.

A la posologie de 200 mg, le taux de réponse objective a été de 47% chez les patients ayant un CBCIa et de 15,4% chez les patients ayant CBCm (analyse en ITT).

A cette date d'analyse, aucun patient du groupe CBCla n'a eu de chirurgie suite à une réponse partielle confirmée par la revue centralisée.

Tableau 2 : Taux de réponse objective globale selon la revue centralisée (PP et ITT) lors de l'analyse à 14 mois de suivi médian

	PP						ITT					
	CBCla		CBCm		Total		CBCla		CBCm		Total	
	200 mg n=42	800 mg n=93	200 mg n=13	800 mg n=23	200 mg n=55	800 mg n=116	200 mg n=42	800 mg n=93	200 mg n=13	800 mg n=23	200 mg n=55	800 mg n=116
Réponse globale (RC+RP)												
N (%)	18 (42,9)	35 (37,6)	2 (15,4)	4 (17,4)	20 (36,4)	39 (33,6)	31 (47)	45 (35,2)	2 (15,4)	4 (17,4)	33 (41,8)	49 (32,5)
IC95%	28-59	28-48	2-45	5-39	24-50	25-43	35-60	27-44	2-45	5-39	31-53	25-40
Différence	-5,2		2		-2,7		-8,7		11,7		-2,9	

Résultats sur les critères secondaires (en ITT selon la revue centralisée) :

↳ Délai de réponse tumorale :

Le délai médian pour obtenir une réponse tumorale a été de :

- 1,9 mois pour la posologie de 200 mg et de 1,8 mois pour la posologie de 800 mg chez les patients ayant un CBCla
- 1,0 mois pour la posologie de 200 mg et de 2,7 mois pour la posologie de 800 mg chez les patients ayant un CBCm.

↳ Durée de réponse

La médiane de durée de la réponse n'a pas pu être estimée pour 20 (sur 55) patients ayant eu une réponse globale à la posologie de 200 mg et pour 39 (sur 116) patients ayant eu une réponse globale à la posologie de 800 mg.

↳ Survie sans progression

La médiane de survie sans progression n'a pas pu être estimée pour aucune des deux posologies testées.

↳ Survie globale

A la date de cette évaluation, 5,5% de décès ont été rapportés chez les patients traités par 800 mg pour un CBCla et 8,7% pour les CBCm. Chez les patients traités par 200 mg, un pourcentage de décès de 1,5% a été noté pour les patients atteints de CBCla et de 7,7% pour les patients atteints de CBCm.

La médiane de survie globale n'a pas pu être estimée pour aucune des deux posologies testées.

➤ **Analyse intermédiaire avec un suivi médian de 26,3 mois**

A cette date d'analyse, le taux de réponse objective selon la revue centralisée a été de 7% dans le groupe des patients CBC métastatique loin du seuil prédéfini pour retenir une efficacité du traitement dans cette pathologie. Suite à ce résultat, le laboratoire a retiré sa demande d'AMM pour le carcinome basocellulaire métastatique.

Les principaux résultats relatifs à l'efficacité pour le sous-groupe localement avancé retenu par l'AMM sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Données d'efficacité pour la posologie de 200 mg/j selon la revue centralisée dans le sous-groupe retenu par l'AMM (population ITT).

	Revue centralisée CBC1a N = 66
Taux de réponse objective, n (%)	37 (56,1)
IC à 95 %	(43,3-68,3)
Meilleure réponse globale, n (%)	
Réponse complète	3 (4,5)
Réponse partielle	34 (51,5)
Stabilisation de la maladie	23 (34,8)
Progression de la maladie	1 (1,5)
Inconnue	5 (7,6)
Délai d'obtention de la réponse tumorale (mois)	
Médiane	4,0
IC à 95 %	(3,8-5,6)
Durée de la réponse	
Nombre d'événements*	10
Nombre censuré	27
Médiane (mois)	NE
IC à 95 %	(NE)
Probabilité de survie sans événement (%), (IC à 95 %)	
6 mois	86,9 (68,6-94,9)
9 mois	75,8 (55,7-87,7)
12 mois	65,6 (43,2-81,0)
Survie sans progression	
Nombre d'événements*	15
Nombre censuré	51
Médiane (mois)	22,1
IC à 95 %	(NE)
survie sans progression (%), (IC à 95 %)	
6 mois	94,8 (84,6-98,3)
12 mois	82,2 (67,0-90,8)

NE : non évaluable - * : utilisation uniquement des résultats histopathologiques pour définir la réponse complète

A cette date d'analyse, 3 patients du groupe CBC1a ont bénéficié d'une chirurgie suite à une réponse partielle confirmée par la revue centralisée.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Les arrêts de traitements pour événements indésirables (EI) ont été de 27,8% chez les patients traités par 200 mg et de 37,1% chez les patients traités par 800 mg.

Les événements indésirables (EI) de grades 3-4 ont été de 39,2% chez les patients traités par sonidegib 200 mg et de 63,3% chez les patients traités par sonidegib 800 mg.

Les EI de grades 3-4 les plus fréquemment rapportés avec sonidegib 200 mg ont été une augmentation sérique de la CPK et une augmentation de la lipase (6,3% chacun), asthénie (3,8%), perte de poids, spasmes musculaires, hypertension et hypotension (2,5% chacun) tandis que les EI de grades 3-4 les plus fréquemment rapportés avec sonidegib 800 mg ont été une augmentation sérique de la CPK (13,3%), une perte de poids (6,0 %), une augmentation des lipases et des spasmes musculaires (5,3% chacun).

Les spasmes musculaires ont été les événements indésirables « d'ordre musculaire » les plus fréquents : 54% à la posologie de 200 mg et 69 % à la posologie de 800 mg. 6 cas de rhabdomyolyse ont été rapportés. Un patient traité par sonidegib 200 mg a présenté des symptômes musculaires et des élévations de la CPK supérieures à 10 x LSN (limite supérieure de la normale), contre 5 patients traités par sonidegib 800 mg. Après une évaluation d'experts

indépendants du comité de revue des données de tolérance, aucun des cas rapportés de rhabdomyolyse n'a été confirmé (définie selon un taux de CPK > 10 fois le taux initial ou mesuré avant le début du traitement ou > 10 x LSN si aucun taux de référence n'est disponible plus une multiplication par 1,5 de la créatinine sérique par rapport au taux initial ou mesuré avant le début du traitement).

Dans le cadre du plan de minimisations des risques, les principaux éléments suivants doivent être portés à la connaissance des professionnels de santé et des patients :

- Informations aux patients sur les risques de tératogénicité associés à ODOMZO et sur la nécessité d'éviter toute exposition fœtale
- Nécessité d'une contraception adéquate et définition d'une contraception adéquate
- Spécificités nationales liées à la prescription d'ODOMZO et à sa dispensation
- Le patient ne doit pas donner son sang durant son traitement par ODOMZO et pendant au moins 20 mois après la dernière prise
- La patiente ne devra pas allaiter durant toute la durée du traitement et pendant les 20 mois qui suivent la dernière prise
- Informations destinées aux femmes en âge de procréer : elles doivent utiliser une contraception efficace lors du traitement par ODOMZO, et pendant 20 mois après la fin du traitement. ODOMZO ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Du fait d'un risque de passage dans le lait maternel et en raison du risque d'effets secondaires graves chez les bébés nourris au sein, les femmes ne doivent pas allaiter durant le traitement par ODOMZO et pendant 20 mois après la fin du traitement.
- Informations destinées aux hommes : ils ne peuvent envisager de procréer ou faire un don de sperme avant un délai de 6 mois après la fin du traitement. Tous les hommes y compris ceux ayant subi une vasectomie doivent toujours utiliser un préservatif lors des rapports sexuels avec un partenaire de sexe féminin pendant le traitement et pendant 6 mois après la fin du traitement.

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de ODOMZO repose sur une étude (A2201 ou BOLT) de phase II qui a évalué deux posologies d'ODOMZO (200 ou 800 mg/j) chez des patients atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé (CBCla) ou d'un carcinome basocellulaire métastatique (CBCm) pour lequel la chirurgie et la radiothérapie n'étaient pas appropriées.

Au total, 230 patients ont été inclus (localement avancé n=194 ; métastatique n=36). On compte dans la population d'analyse ITT 79 patients dans le groupe sonidegib 200 mg et 151 patients dans le groupe sonidegib 800 mg. La majorité des patients (CBCla 74 %, CBCm 92 %) avait déjà fait l'objet d'autres traitements, dont la chirurgie (CBCla 73 %, CBCm 85 %), la radiothérapie (CBCla 18 %, CBCm 54 %) et des traitements antinéoplasiques (CBCla 23 %, CBCm 23 %).

Lors d'une analyse intermédiaire après un suivi médian de 14 mois, le taux de réponse globale (critère de jugement principal) pour l'ensemble de la population de l'étude a été de 36,4% (IC 95% : [23,8 - 50,4]) chez les patients traités à la posologie de 200 mg et de 33,6% (IC 95% : [25,1 - 43,0]) chez les patients traités à la posologie de 800 mg. Le seuil requis dans le protocole pour conclure à une efficacité était de 30%. Dans l'analyse PP, une différence minime a été constatée entre les deux posologies (-2,7%; IC 95% : [-18,73 - 12,45]) et l'AMM a retenu la posologie de 200 mg par jour.

A la posologie de 200 mg, le taux de réponse globale a été de 47% chez les patients ayant un CBCla et de 15,4% chez les patients ayant CBCm (analyse en ITT).

A l'issue d'un suivi de 26,3 mois (3^{ème} analyse intermédiaire), le taux de réponse objective selon la revue centralisée a été de 56,1% dans le sous-groupe des patients atteints de CBCla et de 7% dans le sous-groupe des patients atteints de CBCm, loin du seuil prédéfini (30%) pour retenir une

efficacité du traitement dans cette sous population. Suite à ce résultat, le laboratoire a retiré sa demande d'AMM pour le carcinome basocellulaire métastatique¹.

Au total, l'AMM de sonidegib à la posologie de 200 mg/j a été attribuée aux seuls patients ayant un carcinome basocellulaire localement avancé.

Il n'y a pas de comparaison d'ODOMZO à un traitement actif.

Les événements indésirables de grades 3-4 les plus fréquemment rapportés sous traitement par sonidegib 200 mg ont été une augmentation sérique de la CPK et une augmentation de la lipase (6,3% chacun), asthénie (3,8%), perte de poids, spasmes musculaires, hypertension et hypotension (2,5% chacun).

08.4 Programme d'études

Dans le cadre du plan de gestion de risque, le laboratoire doit fournir les données suivantes :

Description	Date de soumission
1/ Etude d'efficacité post-AMM (PAES) : le titulaire doit présenter une analyse de l'étude CLDE225A2201 avec : <ul style="list-style-type: none"> • mise à jour des analyses de l'efficacité et la sécurité, • une analyse de corrélation entre la réponse au traitement et les valeurs de Gli1 pour l'ensemble de la population de l'étude pivot à différents points dans le temps (par exemple, à l'inclusion, lors du temps de réponse, lors de la progression, etc...) • une analyse actualisée des résultats sur les formes agressives versus les non agressives. 	30/10/2016
2/ Etude d'efficacité post-AMM (PAES): le titulaire doit présenter le rapport final de l'étude CLDE225A2201, y compris une analyse actualisée des résultats selon les formes agressives vs non agressives	30/10/2017
3/ Etude d'efficacité post AMM (PAES): le titulaire doit présenter une analyse moléculaire dans du matériel tumoral encore disponible chez les patients traités dans l'étude de l'étude CLDE225A2201 en situation de progression de la maladie afin d'étudier les mécanismes de résistance liées à des mutations ponctuelles dans récepteur Smoothed (SMO) qui peuvent conduire à l'activation de la voie de signalisation de la voie de signalisation Hedgehog (Hh) et la progression de la tumeur	30/10/2016

Les études cliniques promues par le laboratoire terminées ou en cours sont présentées ci-dessous :

Etudes cliniques promues par Novartis terminées ou en cours

Nom de l'étude	Schéma d'étude et populations concernées
LDE225X1101	Phase I dose escalation in patients with advanced solid tumors in East Asian population
LDE225X2101	Phase I dose escalation and safety expansion in patients with solid tumors
LDE225X2103	Phase I dose escalation and safety in combination with gemcitabine in pancreatic adenocarcinoma patients
LDE225X2104	Phase I/II study in pediatric patients with recurrent or refractory medulloblastoma or other tumors potentially dependent on the Hedgehog-signaling pathway and adult patients with recurrent or refractory medulloblastoma
LDE225X2114	Phase dose escalation to evaluate MTDs (when combined with BKM120) in advanced solid tumor
LDE225X2116	Phase I dose escalation combined with ruxolitinib to determine the MTD/RPIID in myelofibrosis patients
LDE225X2203	Phase II study in heavily pretreated and poor prognostic AML patients.

¹ EPAR, p90 sur 123

LDE225A1102	Phase I, open label, dose-escalation to assess the pharmacokinetics of a single dose of LDE225 capsule in healthy Japanese subjects
LDE225A2108	Phase I drug-drug interaction in healthy volunteers for effects of ketoconazole and rifampicin on the PK of sonidegib
LDE225A2113	A phase I, open label, multi-center, single dose study to evaluate the pharmacokinetics of sonidegib in healthy subjects with normal hepatic function and subjects with impaired hepatic function
LDE225A2118	Phase I, single center, parallel group, open label randomized study to investigate the effect of esomeprazole (proton-pump inhibitor) on the pharmacokinetics of sonidegib in healthy volunteers

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le carcinome basocellulaire est le plus fréquent des cancers cutanés. Sa malignité est locale. Le traitement de référence est l'exérèse chirurgicale ou la radiothérapie. 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 germinales 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 réservé 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.

ODOMZO est une alternative à ERIVEDGE dans le traitement de première intention du carcinome basocellulaire localement avancé qui ne relève pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie.

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.

► ODOMZO est un traitement spécifique du carcinome basocellulaire à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe une alternative thérapeutique médicamenteuse représentée par ERIVEDGE.

► 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, le poids sur la santé publique 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 cliniques disponibles limitées à une étude de phase II non comparative vis-à-vis d'un comparateur actif, 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 clairement démontré, seulement 3 patients de l'étude pivot ont eu accès à une chirurgie). De plus, il persiste des incertitudes sur la tolérance (notamment musculaires et vasculaires).

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

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité ODOMZO dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ODOMZO est important dans l'indication « traitement des patients adultes présentant un carcinome basocellulaire (CBC) localement avancé qui ne relève pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie ».

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au même titre qu'ERIVEDGE, ODOMZO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement du carcinome basocellulaire localement avancé ne relevant pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie.

010.3 Population cible

La population cible d'ODOMZO est constituée des patients atteints 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 sont enregistrés que dans peu de registres de tumeurs en France.

Seuls quelques registres ont spécifiquement étudié ce type de cancer (registres des cancers du département du Doubs² et du département du Haut-Rhin³ en France, registre des cancers du canton de Vaud⁴ 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 2015⁵ (32 291 287 hommes et 34 336 femmes), il est possible d'estimer le nombre de nouveaux patients atteints d'un CBC en France en 2015 :

- projection basse : 26 834 hommes/an et 19 331 femmes/an ;
- projection haute : 45 110 hommes/an et 40 345 femmes/an.

L'incidence des CBCm serait inférieure à 0,1% des CBC⁶. 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 chirurgie (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 2015, 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 2015 :

- projection basse : 268 hommes/an et 193 femmes/an, soit environ 460 nouveaux cas/an ;

² 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.]

³ 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.]

⁴ 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.]

⁵ INSEE (Institut National de la Statistique et des Études Économiques). Évolution de la population jusqu'en 2015. Données arrêtées le 1er janvier 2016.

⁶ 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.

- projection haute : 451 hommes/an et 403 femmes/an, soit environ 850 nouveaux cas/an. 85% des stades avancés de CBC étant des CBCla, l'incidence annuelle des CBCla est estimée entre 390 et 720 nouveaux cas/an en France.

Au total, la population cible d'ODOMZO peut être estimée à un maximum de 390 et 720 nouveaux patients par an atteints d'un carcinome basocellulaire (CBC) localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients adultes présentant un carcinome basocellulaire (CBC) localement avancé qui ne relève pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie » et à la posologie de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 100%

➤ Critères RECIST 1.1

Type de réponse	Evaluation des lésions cibles
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions cibles non ganglionnaires. De plus, le petit axe de tous les ganglions lymphatiques pathologiques définis comme lésions cibles devait être <10 mm
Réponse partielle	Diminution d'au moins 30% du SOD de toutes les lésions cibles par rapport au SOD à l'initiation.
Progression de la maladie	Augmentation d'au moins 20% et d'au moins 5 mm ² en valeur absolue de la SOD de toutes les lésions cibles mesurées, par rapport à la SOD de toutes les lésions cibles la plus faible rapportés à ou après l'initiation.
Maladie stable	Pas de réduction ou d'augmentation suffisante de la SOD de toutes les lésions cibles pour qualifier respectivement de réponse ou de progression.
Inconnu	Pas de progression documentée et une ou plusieurs lésions n'ont pas été évalués ou évalués en utilisant une méthode différente.

SOD : somme des diamètres