

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
19 avril 2017***Date d'examen par la Commission : 8 février 2017**L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 22 février 2017
a fait l'objet d'une audition le 19 avril 2017.***chlorhydrate d'irinotécan trihydrate liposomal pégylé****ONIVYDE 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion****B/1 flacon (CIP : 34009 300 741 5 2)**

Laboratoire SHIRE FRANCE S.A.

Code ATC	L01XX19 (antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« ONIVYDE, en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV), est indiqué dans le traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatiques, chez les patients adultes en progression de la maladie après un traitement ayant comporté de la gemcitabine. »

SMR	Important.
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le gain modeste en termes de survie globale (+1,9 mois) en faveur de l'ajout d'ONIVYDE au 5-FU/LV au détriment d'une tolérance dégradée, notamment en termes d'événements indésirables de grades ≥ 3, - les réserves sur le choix du comparateur (5-FU/LV sans oxaliplatine et/ou irinotécan) qui ne permet pas de quantifier l'apport thérapeutique réel d'ONIVYDE, <p>la Commission considère que ONIVYDE en association au 5-FU/LV n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique en progression après un traitement ayant comporté de la gemcitabine.</p>
ISP	ONIVYDE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ONIVYDE est un traitement de 2^{ème} ligne et plus chez les patients en bon état général (KFS $\geq 70\%$ et bilan hépatique normal) atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique en progression après un traitement ayant comporté de la gemcitabine. Sa supériorité a été établie versus 5-FU/LV en termes de survie globale avec un gain modeste (+1,9 mois). En l'absence de donnée comparative adéquate, sa place versus les protocoles de polychimiothérapie recommandés à ce stade de la maladie (FOLFOX ou FOLFIRI notamment) ne peut être précisée.</p> <p>Faute de données versus le protocole FOLFIRINOX, l'utilisation de ONIVYDE en 1^{ère} ligne métastatique chez les patients en progression après un traitement par gemcitabine en (néo)adjuvant n'est pas recommandée.</p>
Recommandations	Conformément au RCP, la dose initiale d'ONIVYDE doit être diminuée chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28. Par conséquent, la Commission recommande la recherche systématique du polymorphisme de UGT1A1*28 avant l'instauration du traitement.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 14/10/2016
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie médicale.
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XX Autres antinéoplasiques L01XX19 Irinotecan

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité ONYVIDE sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le principe actif d'ONIVYDE est l'irinotécan, inhibiteur de la topoisomérase II, encapsulé dans un nanoliposome (nal-irinotécan).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ONIVYDE, en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV), est indiqué dans le traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatiques, chez les patients adultes en progression de la maladie après un traitement ayant comporté de la gemcitabine. »

04 POSOLOGIE

« ONIVYDE, la leucovorine et le 5-fluorouracile doivent être administrés de façon séquentielle. La posologie recommandée d'ONIVYDE est de 80 mg/m² en perfusion intraveineuse de 90 minutes, suivis de 400 mg/m² de LV en perfusion intraveineuse de 30 minutes, suivis de 2400 mg/m² de 5-FU en perfusion intraveineuse de 46 heures, toutes les 2 semaines. ONIVYDE ne doit pas être administré seul. [...] »

05 BESOIN MEDICAL

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)¹. Il s'agit d'un cancer de mauvais pronostic avec un taux de survie, tous stades confondus, d'environ 5% à 5 ans².

Le traitement de 1^{ère} ligne dépend de l'état général du patient. Chez les patients avec un état général préservé (ECOG entre 0-1 et bilirubine \leq 1,5 N) le protocole FOLIRINOX (5-FU/LV/irinotecan/oxaliplatine) ou l'association nab-paclitaxel/gemcitabine sont préconisés. Une chimiothérapie par gemcitabine +/- capécitabine peut être envisagée chez les patients avec un état général altéré^{2,3}.

En cas de progression de la maladie, les traitements recommandés sont peu standardisés et dépendent également de l'état général du patient. Une chimiothérapie à base de gemcitabine peut être réalisée chez les patients précédemment traités par FOLFIRINOX et une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, chez les patients précédemment traités gemcitabine^{2,3}.

Malgré ces traitements, l'adénocarcinome du pancréas au stade métastatique reste une maladie incurable avec une médiane de survie estimée entre 7 et 11 mois⁴. Il persiste donc un besoin médical important pour de nouveaux traitements augmentant la survie globale et la qualité de vie des patients.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ONIVYDE sont ceux susceptibles d'être utilisés au stade métastatique après progression durant un protocole de chimiothérapie comprenant de la gemcitabine. D'après les recommandations, les protocoles de polychimiothérapie susceptibles d'être utilisés à ce stade de la maladie sont ceux à base de fluoropyrimidine. L'association 5-FU/leucovorine/oxaliplatine (FOLFOX) figure parmi celles les plus utilisées mais ne dispose pas d'une AMM et n'a donc pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

Les protocoles de polychimiothérapie à base de fluoropyrimidine sont les comparateurs pertinents d'ONIVYDE en association à 5-FU/LV.

¹ INCa/HAS. ALD 30 - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Cancer du pancréas. Novembre 2010

² Ducreux M et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26 Suppl 5: v56-68

³ NCCN guidelines version 2.2016. Pancreatic adenocarcinoma.

⁴ European Assessment Report n° EMA/CHMP/589179/2016 relatif à la spécialité ONYVIDE. 21 juillet 2016

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Evaluation en cours	/
Belgique		
Espagne		
Italie		
Pays-Bas		
Royaume-Uni		
Taiwan	oui	Population de l'AMM

Ce tableau reflète la situation de prise en charge au niveau international au moment du dépôt du dossier par le laboratoire.

ONIVYDE dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec le libellé suivant : « onivyde is indicated, in combination with fluorouracil and leucovorin, for the treatment of patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas after disease progression following gemcitabine-based therapy. Limitation of use: ONIVYDE is not indicated as a single agent for the treatment of patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas ».

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les résultats de :

- une étude de phase II non comparative non détaillée dans cet avis car réalisée sur un faible échantillon (40 patients) et à une dose non retenue par l'AMM (120 mg/m²/3 semaines)⁵ ;
- une étude de phase II ayant comparée le protocole ILP/5-FU/LV au protocole FOLFIRI chez des patients atteints d'un cancer colorectal non détaillé dans cet avis car ne concernant pas l'indication de l'AMM⁶ ;
- une étude de phase III ayant comparée le nal-irinotécan seul ou en association au 5-FU/LV au 5-FU/LV, détaillée ci-dessous⁷.

08.1 Efficacité

Référence	Etude NAPOLI-1 ⁷
Type de l'étude	Etude de phase III, randomisée, en ouvert, ayant comparé le nal-irinotécan seul ou en association au 5-FU/LV au 5-FU/LV chez des patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique ayant progressé après un traitement ayant comporté de la gemcitabine.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 11/01/2012. Date de l'amendement ajoutant un troisième groupe de traitement (nal-irinotécan en association au 5-FU/LV) : 14/06/2012. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 14/02/2014.

⁵ Ko A H et al. A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrosafate (PEP02, MM-398) for patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer 2013; 109: 920–25.

⁶ Chibaudel B et al. PEPCOL: a GERCOR randomized phase II study of nanoliposomal irinotecan PEP02 (MM-398) or irinotecan with leucovorin/5-fluorouracil as second-line therapy in metastatic colorectal cancer. Cancer Med 2016; 5: 676–83.

⁷ Wang-Gillam Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2016; 387: 545-57

Objectif principal de l'étude	Comparer la survie globale obtenu sous traitement par nal-irinotécan seul ou en association au 5-FU/LV versus 5-FU/LV chez des patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique ayant progressé après un traitement ayant comporté de la gemcitabine.
METHODES	
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - adénocarcinome du pancréas exocrine confirmé par histologie ou cytologie ; - maladie métastatique ; - progression documentée de la maladie après un traitement ayant comporté de la gemcitabine pour une maladie localement avancé ou métastatique. Les traitements antérieurs pouvaient être : <ul style="list-style-type: none"> o gemcitabine en monothérapie ; o chimiothérapie comprenant de la gemcitabine avec ou sans maintenance par gemcitabine ; o monothérapie par gemcitabine complété par un dérivé du platine, de la fluoropyrimidine ou de l'erlotinib ; o gemcitabine en traitement (néo)adjuvant si la récurrence de la maladie survenait dans les 6 mois après la fin du traitement. - score de performance de Karnofsky (SPK) $\geq 70\%$ - absence d'anomalie hématologique : <ul style="list-style-type: none"> o neutrophiles $\geq 1\ 500$ cellules/μL sans traitement par facteur de croissance hématopoïétique, et o numération plaquettaire $>100\ 000/\mu$, et o hémoglobine >9 g/dL (transfusion sanguine autorisée chez les patients avec une hémoglobine <9 g/dl ; - fonction hépatique : <ul style="list-style-type: none"> o bilirubine totale normale, et o albumine $\geq 3,0$ g/dl, et - ASAT et ALAT $\leq 2,5$ fois la normale.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - métastase cérébrale active (symptomatique, œdème cérébral, corticothérapie nécessaire, maladie progressive) ; - troubles gastro-intestinaux (troubles hépatiques, saignements, inflammation, occlusion ou diarrhées de grade > 1) ; - événements thromboemboliques dans les 6 mois précédents l'inclusion ; - insuffisance cardiaque congestive de classe II ou IV, arythmie ventriculaire, hypertension artérielle non contrôlée.
Cadre et lieu de l'étude	76 centres dans 14 pays : Allemagne, Australie, Argentine, Brésil, Canada, Corée du Sud, Espagne, Etats-Unis, France, Hongrie, Italie, République Tchèque, Royaume-Uni et Taiwan.
Produits étudiés	<p>Initialement le protocole prévoyait de randomiser deux groupes : un traité par nal-irinotécan seul et un par 5-FU/LV. Après un amendement au protocole, un troisième groupe traité par nal-irinotécan/5-FU/LV a été rajouté.</p> <p>Les patients ont été randomisés dans trois groupes (1 : 1 : 1) :</p> <p>Groupe nal-IRI (<i>non retenu à l'AMM</i>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - monothérapie par nal-irinotécan à 120 mg/m^2 toutes les trois semaines. Chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28⁸ la dose initiale était de 80 mg/m^2 pouvant être augmentée en l'absence de toxicité au 1^{er} cycle jusqu'à un maximum de 120 mg/m^2. <p>Groupe 5-FU/LV (<i>groupe contrôle</i>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5-FU à $2\ 000\text{ mg/m}^2$ en perfusion de 24h à J1 J8 J15 et j22 d'un cycle de 6 semaines - leucovorine à 200 mg/m^2 à J1 J8 J15 et j22 d'un cycle de 6 semaines <p>Groupe nal-IRI/5-FU/LV (<i>retenu à l'AMM</i>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - nal-irinotécan à 80 mg/m^2 toutes les 2 semaines. Chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28⁸ la dose initiale était de 60 mg/m^2 pouvant être augmentée en l'absence de toxicité au 1^{er} cycle jusqu'à un maximum de 80 mg/m^2 ; - 5-FU à $2\ 400\text{ mg/m}^2$ en perfusion de 46h toutes les deux semaines - leucovorine à 400 mg/m^2 toutes les deux semaines <p><u>Les doses de 5-FU et de leucovorine entre les groupes 5-FU/LV et nal-IRI/5-FU/LV ne sont</u></p>

⁸ Les personnes homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 ont un risque accru de toxicité hématologique après une administration de nal-irinotécan.

	<p><u>pas comparables</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la perfusion plus longue de 5-FU et la dose plus élevée de leucovorine sont en faveur du groupe nal-IRI/5-FU/LV (expérimental) ; - la dose cumulée sur un cycle de 5-FU plus élevée dans le groupe nal-IRI/5-FU/LV (8 000 mg/m²) que dans le groupe 5-FU/LV (7 200 mg/m²) est en faveur du groupe 5-FU/LV (contrôle).
Critère de jugement principal	Survie globale (SG) définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues).
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - survie sans progression (SSP) <u>évaluée par l'investigateur</u> et définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient - pourcentage de réponse objective (PRO) complète ou partielle <u>sur avis de l'investigateur</u> confirmé à 4 semaines. <p><u>Parmi les autres critères secondaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - temps jusqu'à échec du traitement défini par l'investigateur comme le délai entre la date de randomisation et la date de discontinuation du traitement quelle qu'en soit la cause (progression de la maladie, événement indésirable, décès...) ; - qualité de vie.
Taille de l'échantillon	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été calculé de façon à comparer la SG entre les trois groupes. Il a été ainsi estimé que la médiane de SG serait de 4,5 mois dans le groupe nal-IRI, de 3 mois dans le groupe 5-FU/LV et de 6 mois dans le groupe nal-IRI/5-FU/LV. Ces médianes correspondent à un hazard ratio (HR) de 0,67 et de 0,5 en faveur du groupe nal-IRI et nal-IRI/5-FU/LV par rapport au groupe 5-FU/LV.</p> <p>L'analyse principale devait avoir lieu après l'observation de 305 événements pour mettre en évidence ces différences avec une puissance d'au moins 85% pour la comparaison entre nal-IRI et 5-FU/LV et d'au moins 99% pour la comparaison entre nal-IRI/5-FU/LV et 5-FU/LV. Avec un temps de recrutement estimé à 14 mois et un suivi de 3, un total de 405 patients devait être inclus dans cette étude.</p> <p>Ce calcul du nombre nécessaire de sujets tient compte de l'amendement au protocole visant à ajouter un groupe de traitement (le groupe nal-IRI/5-FU/LV). En date de cet amendement, 65 patients avaient déjà été inclus dans cette étude.</p>
Méthode de randomisation	<p>Les patients ont été randomisés et assignés à l'un des groupes à l'aide de l'Interactive Web Response System (IWRS) selon un ratio 1 : 1 : 1.</p> <p>La randomisation a été stratifiée sur les facteurs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - taux d'albumine ($\geq 4,0$ g/dl versus $< 4,0$ g/dl) - SPK (70%, 80% versus 90%) - et ethnicité (blancs, asiatiques versus autres ethnicités).
Méthode d'analyse des résultats	<p><i>Population étudiée</i> : les analyses principales ont été conduites en intention de traiter. Seuls les patients inclus dans le groupe 5-FU/LV après l'amendement au protocole visant à ajouter un groupe de traitement ont été considérés pour les comparaisons entre le groupe 5-FU/LV et nal-IRI/5-FU/LV.</p> <p><i>Analyse du critère principal de jugement</i> :</p> <p>La comparaison entre les groupes sur le critère de jugement principal (SG) a été réalisée en utilisant un test du logrank <u>non ajusté</u>. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer les HR et un modèle de Kaplan Meier a été utilisé pour estimer les médianes de SG. L'analyse principale de la SG a été effectuée après l'observation de 305 événements. Aucune analyse intermédiaire sur ce critère n'était prévue au protocole.</p> <p>La méthode de Bonferroni-Holm a été utilisée pour diviser le risque alpha entre les deux comparaisons (groupe nal-IRI versus groupe 5-FU/LV et groupe nal-IRI/5-FU/LV versus groupe 5-FU/LV).</p> <p><i>Analyse des critères secondaires de jugement hiérarchisés</i> :</p> <p>La comparaison entre les groupes de la SSP a été réalisée en utilisant un test du logrank non ajusté. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer les HR et un modèle de Kaplan Meier a été utilisé pour estimer les médianes de SSP. Aucune analyse intermédiaire sur ce critère n'était prévue au protocole.</p> <p>Les comparaisons des PRO (groupe nal-IRI versus groupe 5-FU/LV et groupe nal-IRI/5-FU/LV versus groupe 5-FU/LV) ont été réalisées avec un test exact de Fisher.</p>

RESULTATS :

► Caractéristiques des patients

Quatre cent dix-sept patients ont été randomisés : 151 dans le groupe nal-IRI, 149 dans le groupe 5-FU/LV et 117 dans le groupe nal-IRI/5-FU/LV. L'âge médian des patients était de 63 ans (de 31 à 87 ans). La majorité des patients avaient déjà reçu une ou deux lignes de traitement pour leur maladie métastatique (56,1 % et 31,7 % respectivement). Environ 12% des patients de cette étude était naïf de traitement pour leur maladie métastatique et avaient reçu un protocole à base de gemcitabine dans le cadre d'un traitement adjuvant ou néoadjuvant.

Tous les patients avaient reçu de la gemcitabine avant l'inclusion dont 55% en association avec d'autres antinéoplasiques. Seulement 11% des patients avaient déjà reçu de l'irinotécan.

La durée médiane entre le diagnostic initial et la randomisation était de 13 mois en moyenne.

L'ensemble des caractéristiques des patients est détaillé dans le Tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : caractéristiques des patients de l'étude NAPOLI-1

	Nal-IRI (N=151)	5-FU/LV (N=149)	Nal-IRI/5- FU/LV (N=117)	5-FU/LV PA* (N=119)	Total ITT (N=417)
Caractéristiques démographiques					
Sexe masculin, n (%)	87 (57,6)	81 (54,4)	69 (59,0)	67 (56,3)	237 (56,8)
Age en années, médiane (min-max)	65,0 (31-87)	63,0 (34-83)	63,0 (41-81)	62,0 (34-80)	63,0 (31-87)
Origine ethnique, n (%)					
Blancs	89 (58,9)	92 (61,7)	72 (61,5)	76 (63,9)	253 (60,7)
Asiatiques	52 (34,4)	50 (33,6)	34 (29,1)	36 (30,3)	136 (32,6)
Africains/afro-américains	3 (2,0)	3 (2,0)	4 (3,4)	3 (2,5)	10 (2,4)
Autres	7 (4,7)	4 (2,7)	7 (6,0)	4 (3,4)	18 (4,3)
IMC en kg/m ² , moyenne (ET)	23,1 (6,4)	23,6 (4,9)	23,3 (4,1)	23,6 (5,1)	23,3 (4,2)
Caractéristiques cliniques de la maladie					
Indice de Karnofsky, n (%)					
≤70	15 (9,9)	11 (7,4)	10 (8,6)	10 (8,4)	36 (8,6)
80	50 (33,1)	61 (40,9)	38 (32,5)	51 (42,9)	149 (35,7)
90	64 (42,4)	54 (36,2)	51 (43,6)	40 (33,6)	169 (40,5)
100	22 (14,6)	22 (14,8)	18 (15,4)	17 (14,3)	62 (14,9)
Taux d'albumine en g/dL, moyenne (ET)	3,97 (0,44)	3,96 (0,50)	3,97 (0,46)	3,98 (0,51)	3,96 (0,47)
Lésions mesurables, n (%)	144 (95,4)	144 (96,6)	113 (96,6)	114 (95,8)	401 (96,2)
Lésions métastatiques mesurables, n (%)					
1	36 (23,8)	26 (17,4)	19 (16,2)	22 (18,5)	81 (19,4)
2	63 (41,7)	72 (48,3)	49 (41,9)	58 (48,7)	184 (44,1)
3	22 (14,6)	21 (14,1)	22 (18,8)	15 (12,6)	65 (15,6)
>3	7 (4,6)	10 (6,7)	7 (6,0)	8 (6,7)	24 (5,8)
Localisations des lésions, n (%)					
Ganglion lymphatique éloigné	44 (29,1)	40 (26,8)	32 (27,4)	31 (26,1)	116 (27,9)
Foie	101 (66,9)	108 (72,5)	75 (64,1)	83 (69,7)	284 (68,1)
Poumon	49 (32,5)	44 (29,5)	36 (30,8)	36 (30,3)	129 (30,9)
Pancréas	99 (65,6)	97 (65,1)	75 (64,1)	72 (60,5)	271 (65,0)
Péritoine	48 (31,8)	39 (26,2)	28 (23,9)	32 (26,9)	115 (27,6)
Ganglion lymphatique régional	19 (12,6)	20 (13,4)	13 (11,1)	14 (11,8)	52 (12,5)
Autres	38 (25,2)	48 (32,2)	27 (23,1)	39 (32,8)	113 (27,1)
Traitements antérieurs					
Gemcitabine seule	67 (44,4)	66 (44,3)	53 (45,3)	53 (46,2)	186 (44,6)
Gemcitabine en association	84 (55,6)	83 (55,7)	64 (54,7)	64 (53,8)	231 (55,4)
Protocole à base de 5-FU	70 (46,4)	63 (42,3)	50 (42,7)	52 (43,7)	183 (43,9)
Protocole à base d'irinotécan	17 (11,3)	17 (11,4)	12 (10,3)	17 (14,3)	46 (11,0)
Protocole à base de platine	54 (35,8)	45 (30,2)	38 (32,5)	41 (34,5)	137 (32,9)

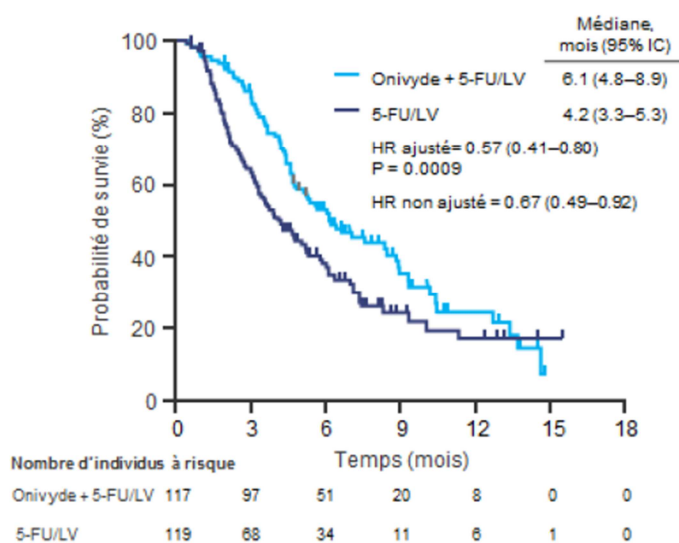
Lignes de traitement, n (%)					
1 ^{ère} ligne avancé/métastatique	17 (11,3)	19 (12,8)	15 (12,8)	15 (12,8)	51 (12,2)
2 ^{ème} ligne avancé/métastatique	86 (57,0)	86 (57,7)	62 (53,0)	67 (56,3)	234 (56,1)
≥3 ^{ème} ligne avancé/métastatique	48 (31,8)	44 (29,5)	40 (34,2)	37 (31,1)	132 (31,7)

* **Seuls les patients inclus dans le groupe 5-FU/LV après l'amendement au protocole visant à ajouter un groupe de traitement ont été considérés pour les comparaisons entre le groupe 5-FU/LV et nal-IRI/5-FU/LV.**

► Critère de jugement principal

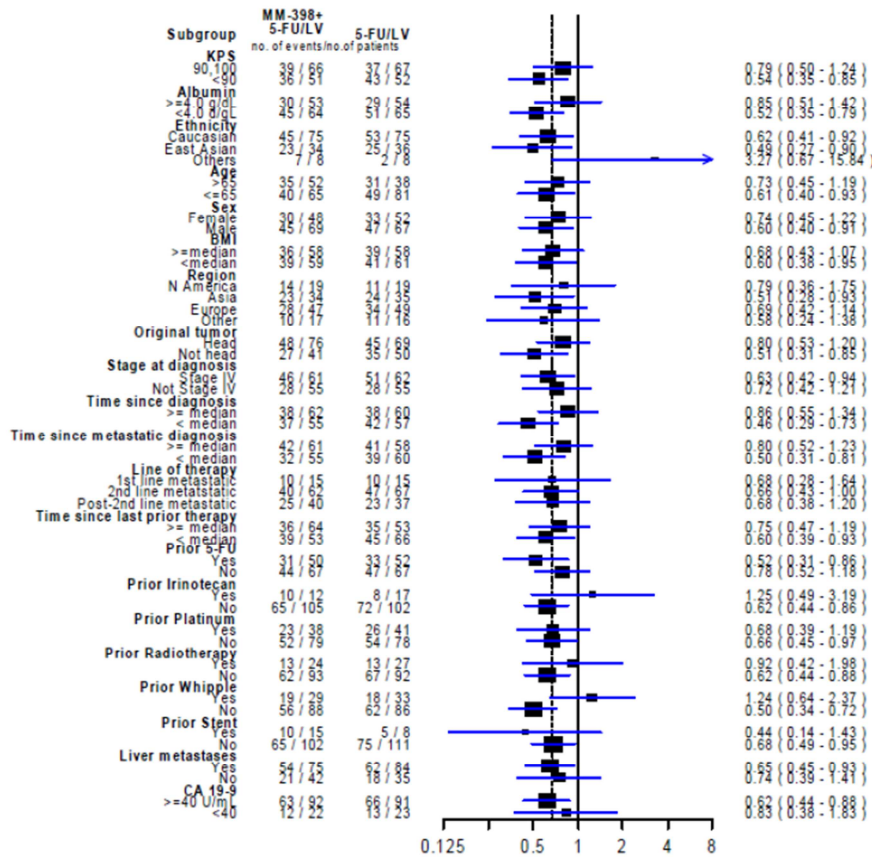
La médiane de survie globale a été de 6,1 mois (IC95% = [4,8 ; 8,9]) dans le groupe nal-IRI/5-FU/LV et de 4,2 mois (IC95 % = [3,3 ; 5,3]) dans le groupe 5-FU/LV, soit un gain absolu de 1,9 mois en faveur de l'ajout du nal-IRI au protocole 5-FU/LV : HR = 0,67 IC95% = [0,49 ; 0,92] p=0,0122.

Figure 1 : survie globale dans l'étude NAPOLI-1



L'analyse principale de la SG n'a pas été ajustée sur les facteurs de stratification. Toutefois, les résultats ajustés fournis comme analyse de sensibilité sont cohérents avec ceux issus de l'analyse principal (HR=0,57 IC95% = [0,41 ; 0,80] p=0,0009). Les analyses en sous-groupes de la survie globale sont rapportées dans la figure 2 ci-dessous.

Figure 2 : analyses en sous-groupe de la survie globale dans l'étude NAPOLI-1



A titre informatif, la médiane de survie globale dans le groupe nal-IRI (4,9 mois) n'a pas différé de celle du groupe 5-FU/LV : HR non ajusté=0,99 IC95% = [0,77 ; 1,28], NS. Par conséquent, les critères secondaires de jugement hiérarchisés (SSP/PRO) concernant la monothérapie par nal-IRI ne seront pas détaillés dans cet avis.

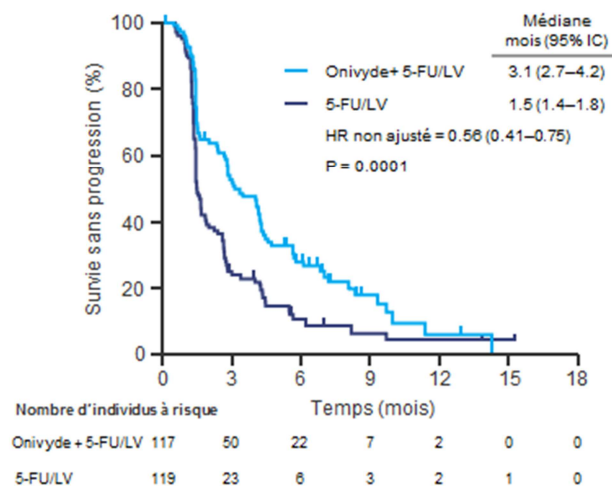
► Critères secondaires de jugement hiérarchisés

- Survie sans progression (SSP)

La médiane de SSP a été de 3,1 mois dans le groupe nal-IRI/5-FU/LV et de 1,5 mois dans le groupe 5-FU/LV, soit un gain absolu de 1,6 mois en faveur de l'ajout du nal-IRI au protocole 5-FU/LV : HR non ajusté =0,56 IC95% = [0,41 ; 0,75] p=0,0001.

La SSP a été analysée par l'investigateur et non par un comité radiologique indépendant alors que l'étude était en ouvert, de plus l'analyse principale n'a pas été ajustée sur les facteurs de stratification. Ces résultats sont donc à interpréter avec précaution.

Figure 3 : survie sans progression dans l'étude NAPOLI-1



- *Pourcentage de réponse objective (PRO)*

Le PRO évalué par l'investigateur confirmé à 4 semaines a été plus élevé dans le groupe nal-IRI/5-FU/LV (7,8 %, n=9) que dans le groupe 5-FU/LV (0,84%, n=1) RR= 6.85 IC95%= [1,75 ; 11.95]. Ces résultats sont à interpréter avec précaution puisque évalués par l'investigateur alors que l'étude était en ouvert.

► **Autres critères secondaires de jugement**

- *Temps jusqu'à l'échec du traitement*

Le temps médian jusqu'à échec du traitement estimé par l'investigateur a été de 2,3 mois dans le groupe nal-IRI/5-FU/LV et de 1,4 mois dans le groupe 5-FU/LV, soit un gain absolu de 0,9 mois en faveur de l'ajout du nal-IRI au protocole 5-FU/LV HR non ajusté=0,60 IC95% = [0,45 ; 0,78] p=0,0002.

- *Qualité de vie*

La qualité de vie a été analysée via le questionnaire EORTC-QLQ-C30 chez les patients avec au moins une évaluation avant l'instauration du traitement et une évaluation l'instauration du traitement soit 71 patients sur 117 dans le groupe nal-IRI/5-FU/LV et 83 patients sur 134 dans le groupe 5-FU/LV. Ces analyses suggèrent l'absence de différence sur la qualité de vie entre les deux groupes. Toutefois en raison du caractère ouvert de l'étude et du faible nombre de patients évaluables il n'est pas possible d'apprécier pleinement ce critère.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude NAPOLI-1

La presque totalité des patients (99 %) a présenté au moins un événement indésirable (EI). Plus d'EI liés au traitement graves (23,1 % versus 9,0 %) et de grade 3 ou plus (53,8 % versus 17,9%) ont été observés dans le groupe nal-IRI/5-FU/LV que dans le groupe 5-FU/LV.

Le nombre d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a également été plus élevé dans le groupe nal-IRI/5-FU/LV que dans le groupe 5-FU/LV (11,1 % versus 7,5 %), cf. tableau 2 pour détails.

Tableau 2 : données de tolérance de l'étude NAPOLI-1

	ILP (N=147)	ILP/5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV total (N=134)	Total (N=398)
Au moins un EI*	145 (98,6)	116 (99,1)	132 (98,5)	393 (98,7)
Au moins un EI lié au traitement	128 (87,1)	107 (91,5)	93 (69,4)	328 (82,4)
Au moins un EI de grade ≥3	112 (76,2)	90 (76,9)	75 (56,0)	277 (69,6)
Au moins un EI jugé lié au traitement de grade ≥3	76 (51,7)	63 (53,8)	24 (17,9)	163 (41,0)
Au moins un EIG	90 (61,2)	56 (47,9)	60 (44,8)	206 (51,8)
Au moins un EIG lié au traitement	(28,6)	(23,1)	(9,0)	
Au moins un EI menant à une modification de dose	81 (55,1)	83 (70,9)	48 (35,8)	212 (53,3)
Au moins un EI menant à un retard d'administration de dose	49 (33,3)	72 (61,5)	43 (32,1)	164 (41,2)
Au moins un EI menant à une réduction de dose	46 (31,3)	39 (33,3)	5 (3,7)	90 (22,6)
Au moins un EI menant à un arrêt du traitement	17 (11,6)	13 (11,1)	10 (7,5)	40 (10,1)

Les EI de grades 3 ou plus les plus fréquents dans le groupe nal-IRI/5-FU/LV appartiennent au système d'organe classe (SOC) « affections gastro-intestinales » (32,5 %) et « affection hématologiques et du système lymphatique » (26,5 %), cf. tableau 3 pour détails.

Tableau 3 : événements indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents (≥5%) dans l'étude NAPOLI-1

	ILP (N=147)	ILP/5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV total (N=134)
SOC Affections hématologiques et du système lymphatique	29 (19,7)	31 (26,5)	10 (7,5)
Anémie	16 (10,9)	11 (9,4)	9 (6,7)
Neutropénie	8 (5,4)	17 (14,5)	1 (0,7)
SOC affections gastro-intestinales	68 (46,3)	38 (32,5)	29 (21,6)
Douleurs abdominales	12 (8,2)	8 (6,8)	8 (6,0)
Diarrhée	31 (21,1)	15 (12,8)	6 (4,5)
Nausées	8 (5,4)	9 (7,7)	4 (3,0)
Vomissements	20 (13,6)	13 (11,1)	4 (3,0)
SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration	26 (17,7)	29 (24,8)	20 (14,9)
Fatigue	10 (6,8)	9 (7,7)	9 (6,7)
SOC Infections et infestations	21 (14,3)	20 (17,1)	16 (11,9)
SOC Investigations	26 (17,7)	23 (19,7)	5 (3,7)
Diminution du nombre de neutrophiles	12 (8,2)	12 (10,3)	1 (0,7)
SOC Troubles du métabolisme et de la nutrition	53 (36,1)	22 (18,8)	16 (11,9)
Diminution de l'appétit	13 (8,8)	5 (4,3)	3 (2,2)
Hyperglycémie	8 (5,4)	1 (0,9)	3 (2,2)
Hypokaliémie	17 (11,6)	4 (3,4)	3 (2,2)
Hyponatrémie	9 (6,1)	3 (2,6)	2 (1,5)

8.2.2 Données issues du PGR

Risques importants identifiés	Diarrhée
	Leucopénie/neutropénie
	Anémie
	Réaction aigüe à la perfusion
	Événements thromboemboliques
Risques potentiels	Embryotoxicité / tératogénicité
	Hypersensibilité
	Erreur médicamenteuse avec l'irinotécan non liposomal
Manque d'information	Pneumopathie interstitielle
	Utilisation chez les insuffisants hépatiques
	Utilisation chez les insuffisants rénaux

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de ONIVYDE (nal-irinotécan) repose principalement sur une étude de phase III, randomisée en ouvert, réalisée chez 417 patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique en progression après un traitement ayant comporté de la gemcitabine reçu en (néo)adjuvant ou en situation métastatique. Ainsi, environ 12% des patients de l'étude étaient traités en 1^{ère} ligne métastatique, 56% en 2^{ème} ligne métastatique et 32% en 3^{ème} ligne métastatique et plus. L'objectif principal de cette étude était de comparer la survie globale des patients traités par nal-irinotécan avec ou sans 5-FU/LV par rapport à ceux traités par 5-FU/LV seul. Pour information, le groupe traité par nal-irinotécan/5-FU/LV a été rajouté après amendement au protocole. En date de cet amendement, 65 patients avaient déjà été inclus dans l'étude. Seul le nal-irinotécan en association au 5-FU/LV a été retenu à l'AMM, les résultats concernant la monothérapie par nal-irinotécan ne seront donc pas détaillés dans ce résumé.

La médiane de survie globale (critère de jugement principal) a été plus longue dans le groupe nal-IRI/5-FU/LV (6,1 mois IC95% = [4,8 ; 8,9]) que dans le groupe le groupe 5-FU/LV (4,2 mois IC95% = [3,3 ; 5,3]). Cette différence correspond à un gain absolu de 1,9 mois en faveur de l'ajout du nal-irinotécan au protocole 5-FU/LV : HR_{non ajusté} = 0,67 IC95% = [0,49 ; 0,92] p=0,0122.

La supériorité de l'ajout du nal-irinotécan au protocole 5-FU/LV a également été démontrée sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- la médiane de survie sans progression : 3,1 mois versus 1,5 mois, soit un gain absolu de 1,6 mois : HR_{non ajusté} = 0,56 IC95% = [0,41 ; 0,75] p=0,0001 ;

- le pourcentage de réponse objective confirmée : 7,8 % (n=9) versus 0,84 % (n=1)
RR= 6.85 IC95%= [1,75, 11,95].

Ces résultats sont cependant à interpréter avec précaution puisque évalués par l'investigateur et non un comité indépendant alors que l'étude était en ouvert.

Les analyses de qualité de vie suggèrent l'absence de différence entre le groupe nal-irinotécan/5-FU/LV et le 5-FU/LV. Toutefois, ces résultats sont difficilement interprétables en raison du caractère ouvert de l'étude et du faible nombre de patients évaluables (60 % environ).

Plus d'événements indésirables graves liés au traitement (23,1% versus 9,0%) ainsi que plus d'événements indésirables de grade 3 ou plus liés au traitement (53,8% versus 17,9%) ont été observés dans le groupe nal-irinotécan/5-FU/LV que dans le groupe 5-FU/LV. Le nombre d'arrêts de traitement pour événement indésirable a également été plus élevé dans le groupe nal-irinotécan/5-FU/LV (11,1 %) que dans le groupe 5-FU/LV (7,5%). Les événements indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents dans le groupe nal-irinotécan/5-FU/LV appartiennent au système d'organe classe (SOC) « affections gastro-intestinales » (32,5 %) et « affection hématologiques et du système lymphatique » (26,5 %). Les risques importants identifiés au PGR sont : diarrhée, leucopénie/neutropénie, anémie, réaction aigüe à la perfusion et événement thromboembolique.

Au total, la supériorité du nal-irinotécan en association au 5-FU/LV en termes de survie globale a été démontrée versus le 5-FU/LV au prix d'un profil de tolérance moins favorable. Toutefois, plusieurs limites méthodologiques impactant la transposabilité de ces résultats doivent être soulignées :

- les doses et les schémas d'administration de 5-FU et de leucovorine ne sont pas identiques limitant la comparaison des deux groupes :
 - o la perfusion plus longue de 5-FU et la dose plus élevée de leucovorine dans le groupe nal-irinotécan/5-FU/LV sont en faveur du groupe nal-irinotécan/5-FU/LV,
 - o la dose cumulée sur un cycle de 5-FU plus élevée dans le groupe 5-FU/LV (8 000 mg/m²) que dans le groupe nal-irinotécan/5-FU/LV (7 200 mg/m²) est en faveur du groupe 5-FU/LV.
- chez les patients ayant progressé après un traitement contenant de la gemcitabine en 1^{ère} ligne métastatique, il est recommandé d'instaurer une polychimiothérapie à base de fluoropyrimidine. En pratique, l'oxaliplatine ou l'irinotécan sont ajoutés au 5-FU/LV même si ces protocoles (FOLFOX ou FOLFIRI) ne disposent pas d'une AMM. Une comparaison à l'irinotécan classique aurait d'ailleurs permis de mieux apprécier l'intérêt clinique de la spécialité ONIVYDE. Au total, le traitement reçu dans le groupe comparateur est non optimisé.
- de plus, environ 12% des patients de cette étude ont reçu le traitement comme 1^{ère} ligne métastatique (gemcitabine reçu en situation néoadjuvante ou adjuvante). Chez ces patients le traitement recommandé est soit un protocole FOLFIRINOX soit l'association nab-paclitaxel/gemcitabine. Le comparateur 5-FU/LV n'était donc pas pertinent dans cette situation.
- par ailleurs, en France le protocole FOLFIRINOX est largement utilisé en 1^{ère} ligne. En raison du faible effectif de patients prétraités par irinotécan (11%), l'efficacité du nal-irinotécan chez les patients ayant déjà reçu de l'irinotécan n'a pas été démontrée.

Compte tenu des données disponibles démontrant un gain modeste en termes de survie globale (+1,9 mois) versus un groupe comparateur non optimisé (5-FU/LV sans oxaliplatine et/ou irinotécan), il n'est pas attendu d'impact du nal-irinotécan sur la morbi-mortalité. En raison du profil de tolérance d'ONIVYDE, un impact potentiellement négatif de ce traitement sur la qualité de vie des patients traités en conditions réelle de soin ne peut être exclu mais n'est toutefois pas démontré. En conséquence, ONIVYDE ne participe pas à la réponse au besoin de santé médical insuffisamment couvert.

08.4 Programme d'études

Plusieurs études évaluant l'efficacité et la tolérance de ONIVYDE (nal-irinotécan) sont en cours :

- une étude de phase II comparant en ouvert l'efficacité et la tolérance du nal-irinotécan en association au 5-FU/LV +/- oxaliplatine versus l'association nab-paclitaxel/gemcitabine chez des patients atteints d'un adénome pancréatique avancé naïf de traitement ;
- une étude de phase I évaluant le nal-irinotécan dans le gliome malin ;
- une étude de phase I évaluant la nal-irinotécan dans des tumeurs solides en rechute ou réfractaire dans une population pédiatrique.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Avant toute instauration de traitement à visée anti-tumorale, une intervention chirurgicale palliative en cas d'obstruction biliaire liée à la tumeur doit être envisagée. La prise en charge thérapeutique de l'adénocarcinome du pancréas au stade métastatique dépend de l'état général du patient.

Chez les patients avec un état général préservé (ECOG 0-1), il est préconisé d'instaurer en 1^{ère} ligne de traitement soit le protocole FOLFIRINOX (5-FU/LV + irinotécan + oxaliplatine) soit l'association nab-paclitaxel/gemcitabine.

En cas de progression et chez les patients dont l'état général reste compatible avec une chimiothérapie, peuvent être instaurés :

- un protocole à base de gemcitabine chez les patients prétraités par une fluoropyrimidine ;
- un protocole de polychimiothérapie à base de fluoropyrimidine chez les patients prétraités par de la gemcitabine. Dans cette situation, l'association 5-FU/LV/oxaliplatine (FOLFOX) figure parmi celles les plus utilisées en France même si elle ne dispose pas d'une AMM.

Chez les patients avec un état général altéré (ECOG >1 et/ou bilirubine \geq 1,5N), un traitement par gemcitabine +/- capécitabine peut être réalisée. A ce stade de la maladie, l'abstention thérapeutique et l'orientation du patient en soins palliatifs doivent être envisagées.

Place de ONIVYDE dans la stratégie thérapeutique :

ONIVYDE est un traitement de 2^{ème} ligne et plus chez les patients en bon état général (KFS \geq 70% et bilan hépatique normal) atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique en progression après un traitement ayant comporté de la gemcitabine. Sa supériorité a été établie versus 5-FU/LV en termes de survie globale avec un gain modeste (+1,9 mois). En l'absence de donnée comparative adéquate, sa place versus les protocoles de polychimiothérapies préconisés à ce stade de la maladie (FOLFOX ou FOLFIRI notamment) ne peut être précisée.

Faute de données versus le protocole FOLFIRINOX, l'utilisation de ONIVYDE en 1^{ère} ligne métastatique chez les patients en progression après un traitement par gemcitabine en (néo)adjuvant n'est pas recommandée.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté. En particulier, il convient de diminuer les doses initiales chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28.

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

010.1 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.
- ▶ ONIVYDE en association au 5-fluorouracile et à la leucovorine est un traitement à visé curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen en raison de la démonstration d'un gain modeste en survie globale, au détriment d'une tolérance dégradée, établie vis-à-vis d'un comparateur non optimisé (5-FU/LV sans oxaliplatine et/ou irinotécan).
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention et plus.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de l'adénocarcinome du pancréas au stade avancé,
 - son incidence, estimée à environ 10 496 nouveaux cas par an,
 - du besoin médical insuffisamment couvert dans cette maladie,
 - de l'absence de réponse au besoin de santé médical insuffisamment couvert,
 - de l'impact potentiellement négatif, mais non démontré, d'ONIVYDE sur la qualité de vie des patients traités en condition réelle de soin,
- ONIVYDE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ONIVYDE est important dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- le gain modeste en termes de survie globale (+1,9 mois) en faveur de l'ajout d'ONIVYDE au 5-FU/LV au détriment d'une tolérance dégradée, notamment en termes d'événements indésirables de grades ≥ 3 ,
- les réserves sur le choix du comparateur (5-FU/LV sans oxaliplatine et/ou irinotécan) qui ne permet pas de quantifier l'apport thérapeutique réel d'ONIVYDE,

la Commission considère qu'ONIVYDE en association au 5-FU/LV n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au 5-FU/LV seul chez les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique en progression après un traitement ayant comporté de la gemcitabine.

010.3 Population cible

La population cible d'ONIVYDE est celle des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique en progression après un traitement ayant comporté de la gemcitabine :

- en 2012, l'incidence du cancer du pancréas en France a été estimée à 11 662 nouveaux cas par an⁹. Les données de prévalence ne sont pas disponibles ;

⁹ INCa. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 / Partie 1 - Tumeurs solides

- l'adénocarcinome du pancréas représente environ 90 % des cancers du pancréas, soit 10 496 nouveaux patients par an¹ ;
- environ 80 % des patients sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie (métastatique ou non résécable), soit 8 397 nouveaux patients par an¹ ;
- environ 65 % des patients recevraient un traitement à base de gemcitabine en 1^{ère} ligne et environ 40 % des patients traités en 1^{ère} ligne seraient éligibles à une 2^{ème} ligne thérapeutique, soit environ 2 183 nouveaux patients par an de 2^{ème} ligne¹⁰ ;
- environ 29 % des patients recevraient un traitement à base de gemcitabine en 2^{ème} ligne et 20 % des patients traités en 2^{ème} ligne seraient éligibles à une troisième ligne thérapeutique, soit environ 127 nouveaux patients par an de 3^{ème} ligne¹⁰.

Au total, la population cible d'ONIVYDE est au maximum de 2 400 patients par an. Ce nombre est probablement surestimé en raison l'absence de démonstration de l'efficacité d'ONIVYDE chez les patients prétraités par irinotécan et de l'utilisation importante du protocole FOLFIRINOX en 1^{ère} ligne de traitement en France.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatiques, chez les patients adultes en progression de la maladie après un traitement ayant comporté de la gemcitabine en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) » et aux posologies de l'AMM.

► Autres demandes

Conformément au RCP, la dose initiale d'ONIVYDE doit être diminuée chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28. Par conséquent, la Commission recommande la recherche systématique du polymorphisme de UGT1A1*28 avant l'instauration du traitement.

¹⁰ Smyth EN et al. Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Treatment Patterns, Health Care Resource Use, and Outcomes in France and the United Kingdom Between 2009 and 2012: A Retrospective Study. Clin Ther. 2015; 37: 1301-16