

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ONIVYDE (irinotécan liposomal pégylé), antinéoplasique

Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatique.

L'essentiel

- ▶ ONIVYDE a l'AMM en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) dans le traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatique chez les patients adultes en progression de la maladie après un traitement ayant comporté de la gemcitabine.
- ▶ Avec l'ajout au 5-FU/LV il a été démontré un gain modeste en termes de survie globale (+1,9 mois en médiane) par rapport à 5-FU/LV seuls mais au prix d'une tolérance dégradée.
- ▶ En raison du choix inapproprié du comparateur, de différences de doses des schémas d'administration du 5-FU/LV entre les deux groupes au détriment du groupe contrôle, la portée et la transposabilité de ces résultats sont limitées.

Stratégie thérapeutique

- 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^e 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 à base de gemcitabine peut être réalisé. A ce stade de la maladie, l'abstention thérapeutique et l'orientation du patient en soins palliatifs doivent être envisagées.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

ONIVYDE est un traitement de 2^e 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. En l'absence de données comparatives adéquates, 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.

Données cliniques

- L'évaluation de l'irinotécan nanoliposomal (nal-IRI) repose principalement sur une étude, 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, en situation localement avancée ou métastatique.

- 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-IRI au protocole 5-FU/LV : HR non ajusté = 0,67 IC95% = [0,49 ; 0,92] p=0,0122.
- Toutefois plusieurs limites méthodologiques impactant la transposabilité de ces résultats doivent être soulignées, notamment 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.
- Ce gain d'efficacité a été au prix d'une tolérance dégradée notamment en termes d'événements indésirables graves liés au traitement (23,1% versus 9,0%) et d'événements indésirables de grade 3 ou plus liés au traitement (53,8% versus 17,9%). Les risques importants sont : diarrhée, leucopénie/neutropénie, anémie, réaction aigüe à la perfusion et événement thromboembolique.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie médicale

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ONIVYDE est important
- ONIVYDE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 10 avril 2017 (CT-15794) disponible sur www.has-sante.fr

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

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