



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 février 2010

ERBITUX 5 mg/ml, solution pour perfusion

B/1 flacon de 20 ml (CIP : 570 750 8)

B/1 flacon de 100 ml (CIP : 570 752 0)

MERCK LIPHA SANTE

cetuximab

Code ATC : L01XC06

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Prescription réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie

Date de l'AMM (centralisée) : 29 juin 2004 – Rectificatifs : 29 mars 2006 – 17 juillet 2008 - 24 novembre 2008

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication « Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en association à la chimiothérapie à base de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique. »

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

cetuximab

1.2. Indications

« Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

- en association avec une chimiothérapie,
- en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan.

Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou

- en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée,
- **en association à la chimiothérapie à base de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique.** »

1.3. Posologie

« Avant la première perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique et un corticostéroïde. Cette prémédication est recommandée avant toutes les perfusions ultérieures.

Pour toutes les indications, Erbitux est administré une fois par semaine. La première dose est de 400 mg de cetuximab par m² de surface corporelle. Toutes les doses hebdomadaires ultérieures sont de 250 mg de cetuximab par m² chacune.

Chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant et/ou métastatique, le cetuximab est utilisé en association à une chimiothérapie à base de platine suivis d'un traitement d'entretien par le cetuximab jusqu'à progression de la maladie. La chimiothérapie doit être administrée au moins une heure après la fin de la perfusion du cetuximab »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents Antinéoplasiques
L01X	Autres antinéoplasiques
L01XC	Anticorps monoclonaux
L01XC06	cetuximab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments cytotoxiques indiqués dans le traitement des cancers des voies aéro-digestives supérieures :

- FLURO-URACILE ICN (fluoro-uracile) et les spécialités à base de fluoro-uracile
- BLEOMYCINE BELLON (bléomycine)
- CISPLATYL (cisplatine) et les spécialités à base de cisplatine
- PARAPLATINE (carboplatine) et les spécialités à base de carboplatine
- METHOTREXATE BELLON (méthotrexate) et les spécialités à base de méthotrexate
- TAXOTERE (docétaxel)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier a comporté 3 études :

- une étude EMR 62202-008 de phase I/II non comparative ayant évalué la tolérance du cetuximab en association au cisplatine ou au carboplatine et au 5-FU. S'agissant d'une phase précoce et non comparative, elle ne sera donc pas analysée dans ce document.
- une étude ECOG E5397 de phase III comparative.
- une étude pivot EMR 62202-002 de phase III comparative.

Etude ECOG E5397

Etude de phase III ouverte, randomisée ayant pour objectif principal la démonstration de la supériorité, en termes de durée de survie sans progression de la maladie, de l'association cisplatine/ERBITUX par rapport à l'association cisplatine/placebo chez 117 patients atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (VADS) récidivant et/ou métastatique.

Les objectifs secondaires consistaient à comparer les deux groupes en termes de taux de réponse objective, de durée de survie globale, de tolérance et de corrélation entre les critères d'efficacité et d'expression de l'EGFR.

Les traitements ont été administrés de la façon suivante :

ERBITUX a été administré à J1 à la dose initiale de 400 mg/m² puis à la dose de 250 mg/m² les semaines suivantes.

Une dose de 100 mg/m² de cisplatine a été administrée à J1 toutes les 4 semaines.

Dans le groupe comparateur le cisplatine a été administré à la même dose et à la même fréquence que dans le bras expérimental.

Résultats :

L'objectif principal de cette étude n'a pas été atteint : la médiane de survie sans progression de la maladie (critère principal) n'a pas différé entre les deux groupes : 4,2 mois dans le groupe ERBITUX associé au cisplatine versus 2,7 mois dans le groupe cisplatine seul.

Etude EMR 62202-002 « EXTREME »

Etude de phase III¹ ouverte, randomisée ayant comparé l'association du cetuximab à une chimiothérapie par cisplatine ou de carboplatine plus 5-fluoro-uracile à cette même chimiothérapie administrée seule chez 442 patients atteints d'un carcinome épidermoïde des VADS récidivant et/ou métastatique n'ayant pas reçu antérieurement de chimiothérapie pour traiter cette maladie.

Les traitements étudiés :

ERBITUX a été administré à J1 à la dose initiale de 400 mg/m² puis à la dose de 250 mg/m² les semaines suivantes.

Une dose de 100 mg/m² de cisplatine ou une dose équivalente à AUC 5 de carboplatine a été administrée à J1 toutes les 3 semaines.

Le 5-FU a été administré en perfusion continue à la dose de 1000 mg/m²/jour de J1 à J4 toutes les 3 semaines.

¹ Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckí A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008;359(11):1116-27.

Le traitement du groupe sous ERBITUX était composé d'un maximum de 6 cycles de chimiothérapie à base de platine en association à l'ERBITUX, suivis d'un traitement d'entretien par ERBITUX jusqu'à progression de la maladie.

Dans le groupe comparateur, la chimiothérapie à base de sel de platine et de 5-FU a été administrée aux mêmes doses et à la même fréquence que dans le groupe expérimental.

Le critère principal a été la durée de survie globale définie comme le temps entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause.

Les critères secondaires ont été :

- durée de survie sans progression définie comme la durée entre la date de randomisation et la date d'observation de la progression de la maladie confirmée par radiologie ou par la date de décès,
- pourcentage de réponse objective (proportion de patients avec une réponse complète ou partielle² pendant au moins 4 semaines) et pourcentage de contrôle de la maladie (proportion de patients avec une réponse complète ou partielle ou une stabilisation de la tumeur pendant au moins 4 semaines). Le pourcentage de réponse a été mesuré selon les critères OMS modifiés,
- durée jusqu'à échec thérapeutique définie comme la durée en mois entre la date de randomisation et la date d'apparition d'un des événements suivants : progression de la tumeur, arrêt du traitement à cause d'un événement indésirable, instauration d'un nouvel anticancéreux, retrait du consentement ou décès,
- durée de la réponse au traitement définie comme la durée en mois entre la date d'une réponse partielle ou totale et la date d'observation de la progression de la maladie confirmée par radiologie ou par la date de décès,
- qualité de vie mesurée par le questionnaire QLQ-C30 et le module QLQ-H&N35, échelle spécifique pour les patients présentant un cancer des VADS,
- tolérance

Parmi les critères d'inclusion :

- âge \geq 18 ans,
- carcinome épidermoïde des VADS cytologiquement ou histologiquement prouvé,
- cancer récurrent (locorégional) et/ou métastatique, non éligible pour recevoir un traitement local,
- tumeur mesurable dans 2 dimensions au scanner ou à l'IRM,
- indice de performance de Karnofsky (KPS) \geq 70,
- fonction hématologique satisfaisante :
 - o polynucléaires neutrophiles : \geq 1 500/mm³,
 - o plaquettes : \geq 100 000/mm³,
 - o hémoglobine : \geq 9 g/dl,
- fonction hépatique satisfaisante :
 - o bilirubine : \leq à 2 fois la limite supérieure de la valeur normale,
 - o ASAT : \leq à 3 fois la limite supérieure de la valeur normale,
 - o ALAT : \leq à 3 fois la limite supérieure de la valeur normale,
- tissu tumoral disponible pour test EGFR.

Résultats

Un total de 442 patients a été randomisé : 222 dans le groupe expérimental et 220 dans le groupe comparateur.

L'âge médian était de 56 ans dans le groupe ERBITUX plus chimiothérapie et de 57 ans dans le groupe chimiothérapie seule. Environ 90% des patients étaient de sexe masculin et 88% des patients présentaient un score KPS supérieur ou égal à 80.

² réduction de la taille tumorale d'au moins 50%

L'atteinte de l'oropharynx était prédominante et a concerné 36% des cas du groupe ERBITUX plus chimiothérapie et 31,4% des cas du groupe chimiothérapie seule. L'atteinte laryngée a concerné environ un quart des patients de chaque groupe. Environ la moitié (53%) des patients de chaque groupe présentait une récurrence sans métastase.

La durée médiane de suivi des patients a été de 19,1 mois dans le groupe ERBITUX plus chimiothérapie et de 18,2 mois dans le groupe chimiothérapie seule.

La médiane de survie globale (critère principal) a été de 10,1 mois dans le groupe ERBITUX plus chimiothérapie versus 7,4 mois dans le groupe chimiothérapie seule, soit un gain absolu de 2,7 mois (HR = 0,79 ; IC95% : [0,64 ; 0,98], p=0,036).

La médiane de survie sans progression a été de 5,6 mois dans le groupe ERBITUX plus chimiothérapie versus 3,3 mois dans le groupe chimiothérapie seule, p<0,0001.

Une réponse complète a été observée chez 6,8% des patients du groupe ERBITUX plus chimiothérapie et chez 0,9% des patients du groupe comparateur.

Le pourcentage de réponse objective a été 35,6% dans le groupe ERBITUX plus chimiothérapie versus 19,5% dans le groupe chimiothérapie seule, p = 0,0001). De même, le pourcentage de contrôle de la maladie a été de 81,1% dans le groupe ERBITUX plus chimiothérapie vs 60% dans le groupe chimiothérapie seule, p<0,0001.

La durée médiane jusqu'à échec thérapeutique a été de 4,8 mois dans le groupe ERBITUX plus chimiothérapie versus 3 mois dans le groupe comparateur, p<0,0001.

La durée médiane de la réponse au traitement n'a pas différencié entre les deux groupes : 5,6 mois dans le groupe expérimental et de 4,7 mois dans le groupe comparateur.

Les données de qualité de vie n'ont pas montré de différence entre les deux groupes.

La commission souligne deux points d'ordre méthodologique :

- le caractère ouvert de l'essai
- le libre choix laissé à l'investigateur sur le type de chimiothérapie par un sel de platine (cisplatine ou carboplatine)

3.2. Effets indésirables

Le pourcentage d'arrêts de traitement pour événements indésirables a été de 22,8% (50/219) dans le groupe ERBITUX plus chimiothérapie versus 17,7% (38/215) dans le groupe chimiothérapie seule. Les événements indésirables les plus fréquents à l'origine de cet arrêt thérapeutique ont été une neutropénie (2,7% vs 0,9%), une mucite (1,8% vs 0,9%) et une détérioration de l'état général (1,8% vs 0,0%).

Parmi les événements indésirables imputables au traitement rapportés avec une fréquence plus élevée dans le groupe ERBITUX, on note des rashes cutanés (26,9% vs 0,9%), des réactions acnéiformes (21,9% vs 0%) et une diarrhée (21% vs 14%).

3.3. Conclusion :

Dans une étude ouverte randomisée réalisée chez 442 patients atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures récidivant et/ou métastatique, la médiane de survie globale (critère principal) a été améliorée de 2,7 mois dans le groupe ERBITUX plus chimiothérapie (cisplatine ou carboplatine plus 5-FU) par rapport à la chimiothérapie seule (10,1 mois versus 7,4 mois, $p=0,036$).

La médiane de survie sans progression a été améliorée de 2,3 mois de dans le groupe ERBITUX plus chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule (5,6 mois vs 3,3 mois, $p<0,0001$).

La durée médiane jusqu'à échec thérapeutique a été améliorée de 1,8 mois dans le groupe ERBITUX plus chimiothérapie par rapport à la à la chimiothérapie seule (4,8 mois versus 3 mois, $p<0,0001$).

Le pourcentage de réponse objective a été plus élevé dans le groupe ERBITUX plus chimiothérapie que dans le groupe chimiothérapie seule (35,6% versus 19,5%, $p = 0,0001$).

L'adjonction d'ERBITUX à une chimiothérapie à base de platine a présenté un profil de tolérance marqué par une augmentation de l'incidence de la diarrhée et des réactions cutanéomuqueuses (rashes, réactions acnéiformes et mucite).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer des voies aéro-digestives supérieures engage le pronostic vital ;

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Intérêt de santé publique attendu :

En France, le nombre de nouveaux cas de cancers des voies aérodigestives supérieures est estimé à près de 16 000 en 2005. Avec près de 12 800 cas chez l'homme, ces cancers se situent au 4ème rang des cancers les plus fréquents et au 5ème rang en termes de mortalité. Si son incidence est en continuelle diminution chez l'homme, elle augmente régulièrement chez la femme. Le fardeau de santé publique représenté par le cancer des voies aérodigestives supérieures est donc important. Celui concernant la sous-population des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant et/ou métastatique et susceptible de bénéficier d'un traitement par Erbitux est modéré.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Cancer 2009-2013, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des résultats de l'essai EXTREME (gain d'environ 2,7 mois en survie globale et 2,3 en survie sans progression versus chimiothérapie à base de sels de platine plus 5-fluoro-uracile), il est attendu un impact faible en termes de morbi-mortalité chez les patients traités par ERBITUX.

Par ailleurs, aucune amélioration nette de la qualité de vie n'a été démontrée dans cette étude.

La transposabilité des résultats de l'étude pivot à la pratique clinique est acceptable.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation du système de soins.

La spécialité ERBITUX est donc susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour ERBITUX dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Cette spécialité est un médicament de première ou deuxième intention ;

Il existe des alternatives thérapeutiques ;

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ERBITUX en association à une chimiothérapie à base de platine apporte une ASMR modérée (niveau III) en termes d'efficacité dans le traitement du carcinome épidermoïde des VADS récidivant et/ou métastatique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{3 4 5}

Au moment du diagnostic, environ deux tiers des patients atteints d'un cancer des voies aéro-digestives supérieures sont à un stade localement avancé et sont traités principalement par chirurgie et radiothérapie ou par irradiation associée ou non à une chimiothérapie.

3 Specenier PM, Vermorken JB. Recurrent head and neck cancer: current treatment and future prospects. Expert Rev Anticancer Ther 2008;8(3): 375-391.

4 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck. Cancers. V.1.2009. www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/head-and-neck.pdf.

5 Licitra L and Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2009; 20(4):iv121-iv122

En cas de récurrence locale, les options thérapeutiques sont limitées et dépendent principalement de l'état général du patient, du site de récurrence et du délai depuis le dernier traitement. Les patients ayant une récurrence locale ou locorégionale ne pouvant être prise en charge par chirurgie ou par radiothérapie sont traités comme les stades métastatiques par chimiothérapie systémique ; elle consiste en une monothérapie ou une association de cytotoxiques. Les associations à base de sels de platine ont montré leur supériorité par rapport à une monothérapie par cisplatine ou méthotrexate ou 5-FU en termes de pourcentage de réponse tumorale au prix d'une toxicité supérieure et sans gain en survie globale. La médiane de survie globale observée sous chimiothérapie est d'environ 6 mois, et la survie à 1 an est d'environ 20%.

L'ajout d'ERBITUX à une chimiothérapie à base de sels de platine constitue une meilleure option que la chimiothérapie seule dans le traitement du cancer des VADS récidivant ne relevant pas d'un traitement local et/ou à un stade métastatique.

4.4. Population cible

La population cible d'ERBITUX dans cette nouvelle indication recouvre l'ensemble des patients atteints d'un cancer des VADS récidivant et/ou métastatique, ne pouvant pas recevoir une chirurgie et/ou une radiothérapie.

Le cancer des VADS représente plus de 16 000 nouveaux cas par an⁶

Environ 95% de cancers des VADS sont des cancers épidermoïdes^{7 8}, ce qui correspond à une incidence de 15 200 cas par an.

En pratique, près de 60% des patients atteints d'un cancer des VADS sont à un stade localement avancé. Parmi ceux-ci, 60% vont présenter une récurrence et/ou des métastases⁹, soit 5 472 patients et 85%¹⁰ seront traités par une chimiothérapie palliative (avis d'experts), soit 4 651 patients.

Par ailleurs, 10% des patients présentant un cancer des VADS sont à un stade métastatique au moment du diagnostic¹¹, soit 1 520 patients. Parmi ceux-ci, environ 80% seront traités par une chimiothérapie palliative¹⁰, soit 1 216 patients.

Sur le total des patients (4 651 + 1 216 patients, soit 5 867 patients), environ 80%¹⁰ seraient éligibles à une chimiothérapie à base de platine soit 4 700 patients par an.

La population cible d'ERBITUX dans cette extension d'indication est estimée à environ 4 700 patients par an.

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 cette extension d'indication.

6 La situation du cancer en France en 2009. Données INCa. <http://www.e-cancer.fr> (accès janvier 2010).

7 Dassonville O, Formento JL, Francoual M et al. Expression of Epidermal Growth Factor Receptor and survival in upper aerodigestive tract cancer. J Clin Oncol 1993;11(10):1873-8.

8 Penault-Llorca F. EGFR : méthode d'évaluation du statut et expression tumorale. Bull Cancer 2003;90:S186-91.

9 Cojocariu OM, Huguet F, Lefevre M et al. Facteurs pronostiques et prédictifs des cancers des voies aérodigestives supérieures. Bull Cancer 2009 ;96(4) : 369-78

10 Avis d'experts

11 State of the art management of locally advanced head and neck cancer. Br J Cancer 2005; 92: 1341-1348