

INDICATIONS AMM

- **Cancer du sein** localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé **après au moins un protocole de chimiothérapie** pour le traitement du stade avancé.

Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements.

AMM	■ 17/03/2011 (L3); 27/06/2014 (L2)
Avis de la transparence	■ <u>20/07/2011</u> , <u>23/09/2015</u> , <u>21/11/2018</u>
JO agrément aux collectivités	■ <u>22/03/2012</u> (L3), <u>13/09/2016</u> (L2)
Liste en sus	■ <u>22/03/2012</u> (L3)

En 2^{ème} ligne: SMR important, ASMR V (inexistante) en l'absence de démonstration d'une efficacité ou d'une tolérance supérieure à la stratégie thérapeutique existante. L'éribuline en monothérapie est une alternative thérapeutique aux autres monothérapies recommandées, à savoir la capécitabine et la vinorelbine, chez les patientes HER2- dont la maladie a progressé. En cas de HER2+, l'utilisation de l'éribuline est plus tardive du fait de l'existence d'autres médicaments recommandés en seconde ligne.

En 3^{ème} ligne et plus : SMR important, ASMR IV (mineure). La Commission précise qu'il **n'est pas envisageable de traiter un patient atteint d'un cancer du sein métastatique en 3^{ème} ligne et plus sans disposer de l'éribuline.** Cet avis tient compte des alternatives restreintes à ce stade de la maladie et de l'apport de l'éribuline dans la stratégie thérapeutique.

Pertinence scientifique :

► **Etude EMBRACE** (Cortes et al. 2011): Etude pivot dans cancer du sein métastatique ou localement avancé en échec à au moins 2 lignes de traitement ayant comporté une **anthracycline** et un **taxane** :

Une phase III ouverte randomisée a comparé HALAVEN® à un traitement actif laissé au choix de l'investigateur (traitement de choix du médecin « TCM ») chez 762 patientes (508 éribuline mésylate, 254 TCM). Statut **HER2** : 82% de patientes HER2 négatif, 18% de patientes HER2 positif. Les patientes « triples négatives » ont représenté 19,8% des cas. Le groupe TCM a consisté en une chimiothérapie dans 97% des cas (26% vinorelbine, 18% gemcitabine, 18% capécitabine, 16% taxane, 9% anthracycline, 10% autre chimiothérapie) ou en une hormonothérapie dans 3% des cas. Les principaux résultats sont :

- Médiane de survie globale (résultats actualisés après la survenue de 724 décès (représentant 95% des patientes incluses dans l'étude) : a été allongée dans le groupe éribuline (13,2 mois) par rapport au groupe TCM (10,6 mois), soit un gain absolu de 2,6 mois : HR= 0,815 ; IC_{95%} = [0,696 ; 0,955] ; p=0,011.

- Médiane de **survie sans progression** (évaluée par un comité indépendant) : **3,7 mois** (éribuline) vs **2,2 mois** (TCM), soit une différence absolue de **1,5 mois** en faveur du groupe éribuline (différence non significative).

- Pourcentage de **réponse objective** : 12,2% (éribuline) vs 4,7% (TCM) (p = 0,002).

► **Etude 301 (E7389-G000-301)** (Twelves et al. 2010; Kaufman et al. 2015) : **étude pivot en 2^{ème} ligne**, phase III, ouverte, randomisée, comparative (Eribuline versus capécitabine) chez des patientes ayant déjà reçu un traitement par taxane et anthracycline.

La randomisation a été stratifiée selon : la région géographique (Amérique du Nord, Europe de l'ouest, Europe de l'est, Amérique latine, Afrique du Sud, Asie) et le statut de surexpression de HER2 (positif/négatif/inconnu).

Au total, 1102 patientes ont été randomisées (population ITT) selon un ratio 1:1 soient 554 patientes dans le groupe de traitement par éribuline et 548 dans le groupe capécitabine

Pas de différence en termes de :

-**Survie globale** entre le groupe éribuline (15,9 mois) et le groupe capécitabine (14,5 mois) : HR= 0,879 ; IC_{95%} = [0,770 ; 1,003] ; p=0,056.

-**Survie sans progression** entre le groupe éribuline (4,1 mois) et le groupe capécitabine (4,2 mois) : HR= 1,079 ; IC_{95%} = [0,932 ; 1,250] ; p=0,3045.

L'objectif principal de l'étude à savoir montrer la supériorité de l'éribuline n'a pas été atteint. (« Halaven-Assessment report- EMA/441074/2014 » 2015)

- **Liposarcome non résecable** après un **traitement antérieur comportant une anthracycline** (sauf si CI) pour le traitement d'une maladie avancée ou métastatique

AMM ■ 02/05/2016

Avis de la transparence (CT) ■ 03/05/2017

JO agrément aux collectivités ■ 23/01/2018

Liste en sus ■ 23/01/2018

SMR important, ASMR III par rapport à la dacarbazine en monothérapie : amélioration de la survie globale (+7 mois), incertitude sur l'estimation précise de la quantité d'effet, toxicité notamment hématologique. La CT rappelle la nécessité de **surveillance de la NFS** avant l'administration de chaque dose en raison de la **toxicité hématologique**.

A ce jour, aucune comparaison n'est disponible entre la trabectedine et l'éribuline.

Pertinence scientifique :

► Etude pivot de **phase III**, multicentrique (Schöffski et al. 2016), évaluant l'éribuline (1,23mg/m² ; n=228) vs dacarbazine (3 posologies : 850mg/m², 1000mg/m², 1200mg/m² ; n=224) dans le sarcome des tissus mous (léiomyosarcome ou liposarcome) localement récidivant non résecable et/ou métastatique chez des patients ayant reçu antérieurement au moins deux protocoles de chimiothérapie dont l'un comportant une anthracycline (sauf CI). La maladie des patients devait avoir progressé dans les 6 mois suivant leur dernier protocole de chimiothérapie.

La médiane de survie globale (SG) était significativement supérieure dans le groupe éribuline (13,5 mois) par rapport au groupe dacarbazine (11,5 mois) ; p=0,0169. Aucune différence n'a été observée en termes de survie sans progression (SSP) ou de taux de réponse globale entre les groupes.

Selon les analyses en sous-groupes prédéfinies de la SG et de la SSP, les effets du traitement par éribuline étaient limités aux patients présentant un liposarcome. Il n'a pas été observé de différence en termes d'efficacité entre l'éribuline et la dacarbazine chez les patients présentant un léiomyosarcome avancé ou métastatique.

Les effets indésirables de grade 3 étaient plus fréquents dans le groupe éribuline (67% vs 56%). Un décès dans le groupe éribuline a été considéré comme étant lié au traitement.

Références

Cortes, Javier, Joyce O'Shaughnessy, David Loesch, Joanne L. Blum, Linda T. Vahdat, Katarina Petrakova, Philippe Chollet, et al. 2011. « Eribulin Monotherapy versus Treatment of Physician's Choice in Patients with Metastatic Breast Cancer (EMBRACE): A Phase 3 Open-Label Randomised Study ». *Lancet (London, England)* 377 (9769): 914-23. doi:10.1016/S0140-6736(11)60070-6.

« Halaven-Assessment report- EMA/441074/2014 ». 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002084/WC500170478.pdf.

Kaufman, Peter A., Ahmad Awada, Chris Twelves, Louise Yelle, Edith A. Perez, Galina Velikova, Martin S. Olivo, Yi He, Corina E. Dutcus, et Javier Cortes. 2015. « Phase III Open-Label Randomized Study of Eribulin Mesylate versus Capecitabine in Patients with Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with an Anthracycline and a Taxane ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (6): 594-601. doi:10.1200/JCO.2013.52.4892.

Schöffski, Patrick, Sant Chawla, Robert G. Maki, Antoine Italiano, Hans Gelderblom, Edwin Choy, Giovanni Grignani, et al. 2016. « Eribulin versus Dacarbazine in Previously Treated Patients with Advanced

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

ERIBULINE

Nom commercial :

HALAVEN®

OMEDIT IDF 2019

Version : 12

Création : Mars 2012

Révision : Avril 2019

Liposarcoma or Leiomyosarcoma: A Randomised, Open-Label, Multicentre, Phase 3 Trial ». *Lancet (London, England)* 387 (10028): 1629-37. doi:10.1016/S0140-6736(15)01283-0.

Twelves, Chris, Javier Cortes, Linda T. Vahdat, Jantien Wanders, Corina Akerele, et Peter A. Kaufman. 2010. « Phase III Trials of Eribulin Mesylate (E7389) in Extensively Pretreated Patients with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer ». *Clinical Breast Cancer* 10 (2): 160-63. doi:10.3816/CBC.2010.n.023.