

Nouvelle
indication



GUIDE DE PRESCRIPTION

Halaven™ est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un 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.

Dans le traitement des patientes après un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé : Evaluation par la commission de la transparence en cours.

Dans le traitement en monothérapie après au moins deux protocoles de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé : Agr. Coll. Spécialité prise en charge en sus de la T2A.



UN MÉCANISME D'ACTION SPÉCIFIQUE SUR LE MICROTUBULE

Halaven™
Eribuline

- Halaven™ (Eribuline) est le premier médicament d'une nouvelle « classe pharmaco-thérapeutique » : les halichondrines⁽¹⁾
- L'éribuline est un analogue de synthèse (à structure simplifiée) de l'halichondrine B, substance isolée de l'éponge marine *Halichondria okadaï*⁽²⁾
- Halaven™ est un inhibiteur de la dynamique des microtubules dont le mécanisme d'action unique diffère de celui des autres agents ciblant la tubuline^(3,4,5) :
 - Halaven™ inhibe la phase de croissance des microtubules sans altérer la phase de raccourcissement⁽²⁾
 - Halaven™ piège la tubuline dans des agrégats non productifs, mécanisme qui lui est propre⁽²⁾
 - On assiste alors au blocage de la prolifération cellulaire et finalement à la mort cellulaire par apoptose⁽²⁾
- Halaven™ a démontré in vitro une activité contre des cellules résistantes au paclitaxel présentant des mutations de la tubuline et exprimant des taux élevés de β III-tubuline⁽⁶⁾

1. Avis de la commission de la transparence HAS – 07/ 2011

2. RCP

3. Jordan M et al. *Mol Cancer Ther.* 2005;4:1086-95

4. Okouneva T et al. *Mol Cancer Ther.* 2008;7:2003-11

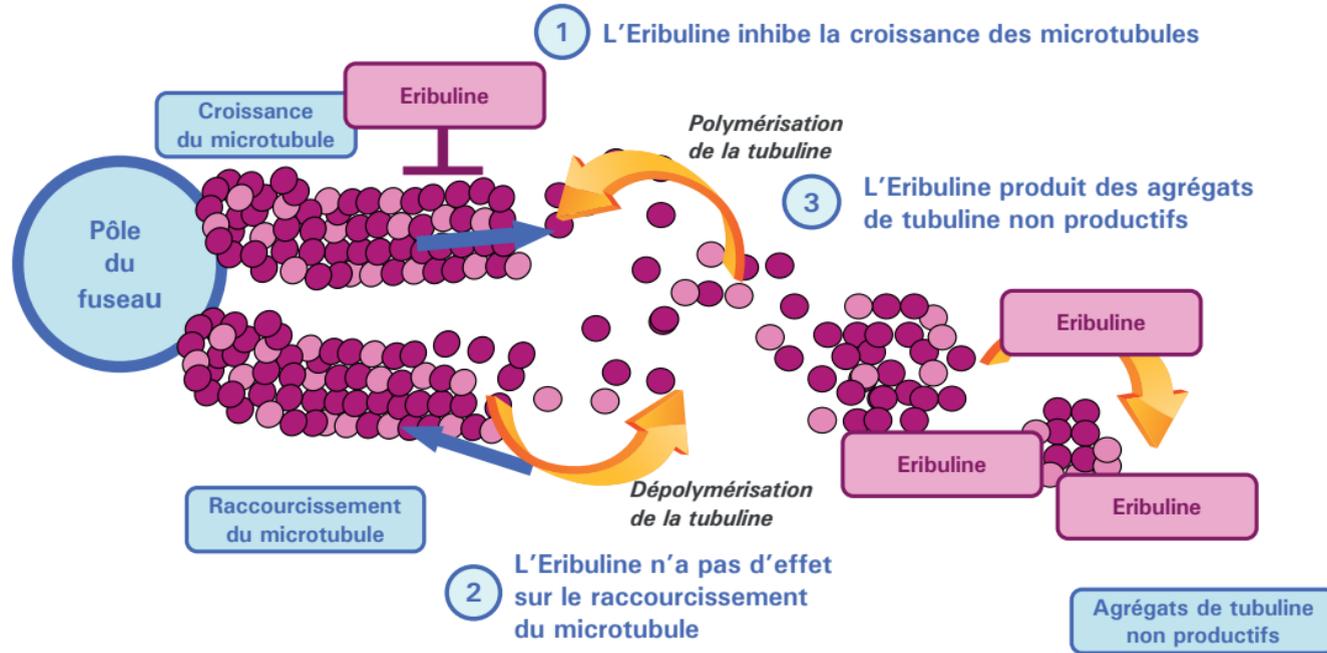
5. Smith J et al. *Biochemistry.* 2010;49:1331-7

6. Swami U et al. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 81(2012)163-187.



UN MÉCANISME D'ACTION SPÉCIFIQUE SUR LE MICROTUBULE⁽¹⁾

Halaven™
Eribuline



1. Jordan MA et al. Mol Cancer Ther 2005;4:1086-95



CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE : QUELS OBJECTIFS, QUELS STANDARDS, QUELLES OPTIONS, QUELLES RECOMMANDATIONS ?

Docteur Luporsi, 2010 :

«Un constat s'impose : il n'y a pas de standard en première ligne métastatique et il faut recourir à des accords d'experts. En deuxième et en troisième lignes métastatiques, il n'est pas possible de faire des accords d'experts

*Nos choix thérapeutiques sont le plus souvent empiriques
Les résultats des essais existent mais sont souvent mal connus ou mal utilisés*

L'objectif recherché en situation métastatique est la définition d'un rapport bénéfice-risque avec maintien d'une qualité de vie correcte mais ce bénéfice est variable selon le profil de la patiente et de la maladie

Le cancer du sein métastatique est une question d'actualité car les nombreux traitements en adjuvant rendent la situation métastatique complexe »⁽¹⁾

1. Luporsi E et al. Cancer du sein métastatique, p. 307

Compte rendu du Cours Supérieur Francophone de Cancérologie – Nice, Saint-Paul de Vence 7-9 janvier 2010





- Pas de standard thérapeutique après échec des taxanes et anthracyclines
- Aucune recommandation de société savante chez des patientes lourdement prétraitées mais de nombreuses pratiques sans rationnel scientifique validé
- Dans ce contexte, le seul choix éthique réside dans le libre choix du médecin pour le bras comparateur
- Le traitement de choix du médecin (TCM) est une approche qui a été validée avec les agences d'enregistrement, ceci en l'absence de tout standard dans cette situation thérapeutique
- Cette approche définit un nouveau paradigme dans le développement d'une nouvelle molécule en phase III
- Le choix du critère principal de l'étude, la SURVIE GLOBALE est également le critère de jugement de référence en cancérologie⁽²⁾

1. EMBRACE : EIsai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus Eribulin - *Lancet*. 2011;377(9769):914-23

2. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. London, December 2005. available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf



- Etude de phase III, multinationale, randomisée, en ouvert - Etude de supériorité

Patients (n = 762)

- Cancer du sein localement avancé ou métastatique
- 2-5 chimiothérapies antérieures
- **≥ 2 pour le stade avancé**
- Pré-traitement par anthracyclines et taxanes
- Progression ≤ 6 mois depuis la dernière chimiothérapie
- Neuropathie ≤ grade 2
- ECOG ≤ 2

Halaven™ (n = 508)

1,23 mg/m² ⁽²⁾, J1 et J8
IV 2 à 5 minutes
Reprise J21

Randomisation 2:1

TCM* (n = 254)

Toute monothérapie (chimiothérapie ou hormonothérapie) ou soins de support ou radiothérapie

Critère principal

- Survie globale (SG)

Critères secondaires

- Survie sans progression (SSP)
- Réponse objective (RO)
- Durée de réponse
- Tolérance

Stratification : région géographique, statut HER2, traitement antérieur par capécitabine

* Traitement de Choix du Médecin

1. Cortes J et al. Lancet. 2011;377:914-23

2. Equivalent à 1,4 mg/m² d'éribuline mésylate



CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Embrace⁽¹⁾

- Les caractéristiques des patientes étaient identiques entre les 2 bras de traitement
- Aucun âge limite n'était prévu dans le protocole

	Halaven™ (n = 508)	TCM (n = 254)	Total (n = 762)
Age médian, années	55	56	55
(extrêmes)	(28-85)	(27-81)	(27-85)
Origine ethnique, %			
Caucasienne	93	92	92
Africaine	4	6	4
Asie/Pacifique insulaire	1	1	1
Autres	3	2	3
ECOG PS, %			
0	43	41	42
1	48	50	49
2	8	9	8

1. Cortes J et al. Lancet. 2011;377:914-23



CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Embrace⁽¹⁾

Traitements antérieurs	Halaven™ (n = 508) [%]	TCM (n = 254) [%]	Total (n = 762) [%]
Chimiothérapies antérieures			
Anthracyclines	99	98	99
Taxanes	99	99	99
Capécitabine	73	74	73
Réfractaires			
Anthracyclines	56	61	58
Taxanes	81	80	81
Capécitabine	67	69	68
Nombre de protocoles de chimiothérapie			
1	< 1	0	< 1
2	13	12	13
3	35	33	34
4 (médiane)	33	31	32
5	17	20	18
≥ 6	3	4	3
Hormonothérapies antérieures	85	83	84
Radiothérapie antérieure	83	77	81
Chirurgie antérieure	86	85	86

1. Cortes J et al. Lancet. 2011;377:914-23



CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Embrace⁽¹⁾

- Des facteurs biologiques tumoraux comparables à ceux de la population générale

Statut	Halaven™ (n = 508) [%]	TCM (n = 254) [%]	Total (n = 762) [%]
RH (RE et RP)			
RE + et/ou RP +	64	64	64
RE- et RP-	24	25	25
HER2 +	16	16	16
Triple négatif	18	20	19

RH : récepteurs hormonaux ; RE : récepteurs oestrogènes ; RP = récepteurs progestérones



- Un statut tumoral indicateur de maladie avancée et agressive

	Halaven™ (n = 508) [%]	TCM (n = 254) [%]	Total (n = 762) [%]
Nombre d'organes atteints			
1	17	14	16
2	34	32	33
3	29	30	29
≥ 4	20	24	22
Sites les plus fréquents			
Foie	58	63	60
Poumon	39	37	38
Os	60	62	61

1. Cortes J et al. Lancet. 2011;377:914-23.



RÉPARTITION SELON LES CRITÈRES DE STRATIFICATION

Embrace⁽¹⁾

	Halaven™ (n = 508) [%]	TCM (n = 254) [%]	Total (n = 762) [%]
Région géographique			
Amérique du Nord, Europe de l'Ouest, Australie	64	64	64
Europe de l'Est, Russie	25	25	25
Amérique Latine, Afrique du Sud	11	11	11
Statut HER2			
Négatif	73	76	74
Positif	16	16	16
Non déterminé	10	9	10
Traitement antérieur par capécitabine			
Oui	73	74	73

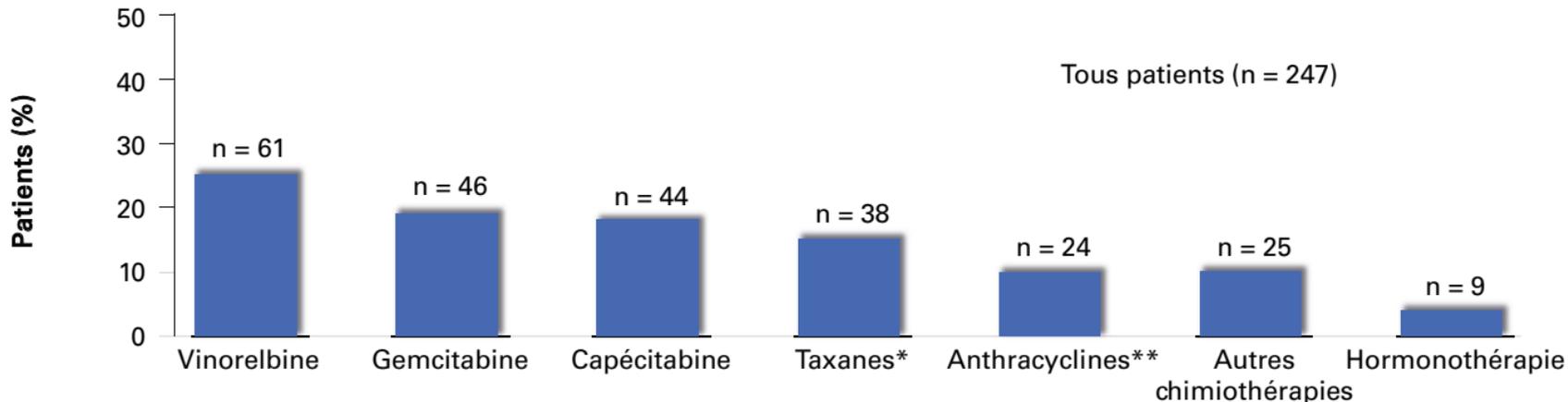
1. Cortes J et al. Lancet. 2011;377:914-23.



TRAITEMENT DE CHOIX DU MÉDECIN (TCM)

Embrace⁽⁷⁾

- Les investigateurs ont choisi le traitement qu'ils jugeaient le plus efficace
- Ce choix a été fait avant la randomisation
- 100 % des investigateurs ont choisi un traitement actif
- 97 % des investigateurs ont choisi une chimiothérapie



TCM (traitement de choix du médecin) ; * Taxanes : paclitaxel, docétaxel, peg-paclitaxel, ixabepilone

** Anthracyclines : doxorubicine, doxorubicine liposomale, mitoxantrone.

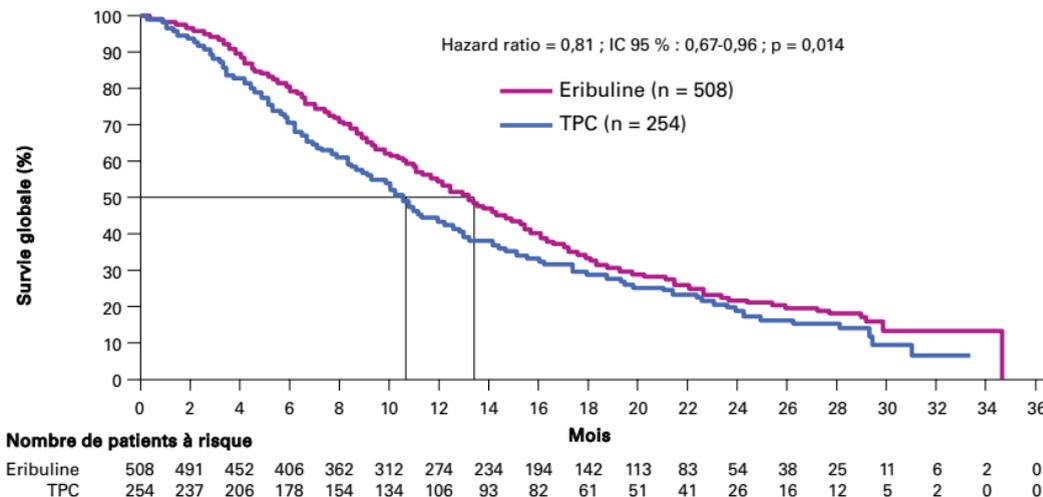
1. Cortes J et al. *Lancet*. 2011;377:914-23.



CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL : LA SURVIE GLOBALE

Embrace⁽¹⁾

- Analyse en ITT à 77 % des événements :
 - Survie globale (13,2 mois versus 10,5 mois) soit un gain de 2,7 mois en faveur du groupe Halaven™ (p = 0,014)
- Réduction du risque de mortalité : 19,5 %
HR = 0,805 ; IC 95 % : 0,677-0,958⁽¹⁾
- Amélioration de la survie globale : 25,5 %
- Patientes vivantes à 1 an (%) :
 - 54,5 % Halaven™
 - 42,8 % TCM
 - soit 27 % de patientes en plus

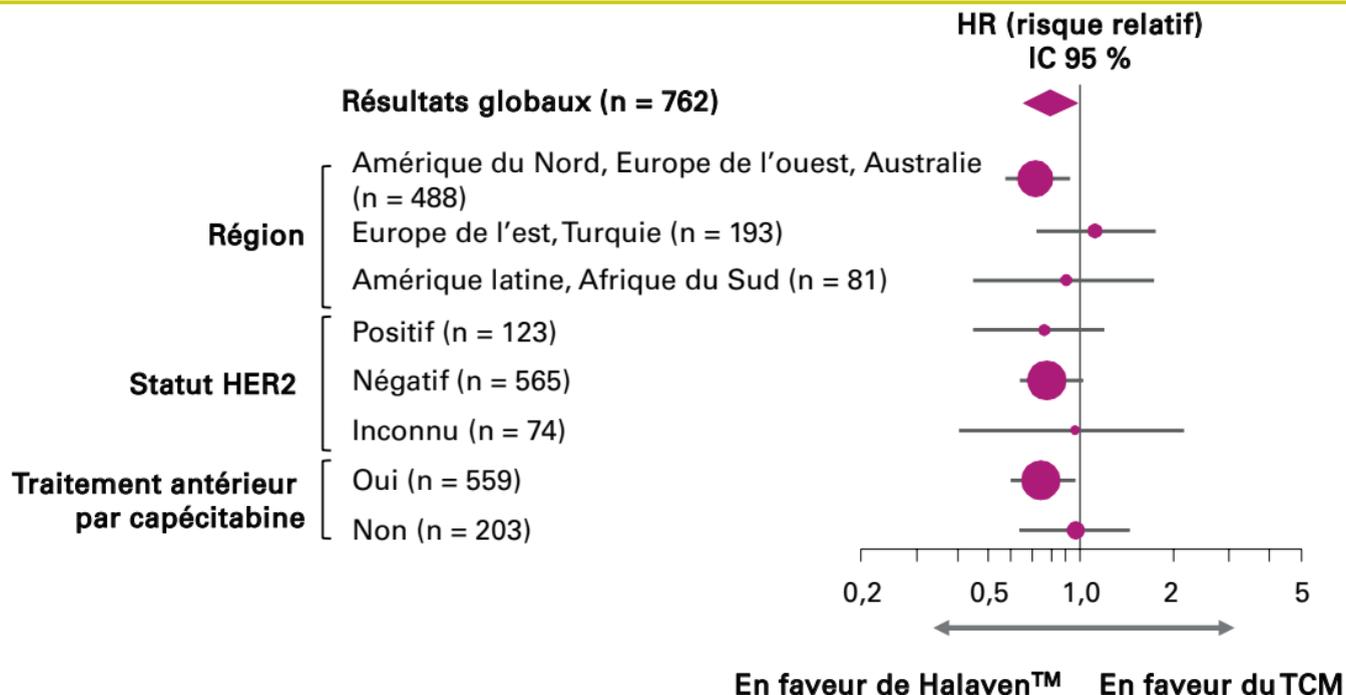




CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL : LA SURVIE GLOBALE

ANALYSE EN SOUS-GROUPES*

Embrace⁽⁷⁾



* Population en ITT

1. Cortes J et al. Lancet. 2011;377:914-93

EFFICACITÉ EMBRACE



LES CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES : BÉNÉFICE CLINIQUE CONFIRMÉ^{(1),(2)}

Embrace⁽¹⁾

	Halaven™	TCM	
Survie sans progression (jours) [analyse investigateur]	110	66	p = 0,002 HR = 0,76 IC 95 % : 0,638-0,900
Réponse objective (%)	13,2	7,5	p = 0,028
Survie à 1 an (%)	54,5	42,8	p = 0,014

1. Cortes J et al. Lancet. 2011;377:914-23

2. EPAR p. 50/70





NEUTROPÉNIE

Incidence globale

- **Neutropénie :**
 - Grade 3 : 21 %
 - Grade 4 : 24 %
- **Neutropénie fébrile : 5 %**
- **Nadir : J13**

Facteurs de risque potentiels

- **Envahissement de la moelle osseuse**
- **Traitements antérieurs**
- **Radiothérapie**

La neutropénie a entraîné l'arrêt du traitement chez moins de 1 % des patientes recevant Halaven™

NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

- L'inclusion des patientes présentant une toxicité neurologique résiduelle de leur traitement antérieur à un grade ≤ 2 était autorisée
- Le pourcentage observé de neuropathies périphériques de tous grades est de 35 % sous Halaven™ (incluant 8 % de grade 3 et moins de 1 % de grade 4)
- 63 % des patientes présentant des neuropathies périphériques de grade 3 ou 4 ont pu poursuivre leur traitement

Incidence globale

- **Tous grades : 35 %**
- **Grade 3 : 8 %**
- **Grade 4 : < 1 %**
- **Neuropathies > 1 an peu fréquentes (5 %)**

Incidence en fonction de la préexistence ou non d'une neuropathies périphérique

- **Pas d'inclusion si grade > 2**
- **Grades 1 et 2 à l'inclusion :**
 - 12,6 % ont eu une neuropathie de grade 3
 - 0 % de grade 4
- **Grade 0 à l'inclusion :**
 - 7 % ont eu une neuropathie de grade 3
 - 0,5 % de grade 4



TOLÉRANCE⁽¹⁾ : 5 ESSAIS DE PHASE II ET 2 ESSAIS DE PHASE III

Halaven™
Eribuline

- Résumé du profil de sécurité
 - Les effets indésirables liés à HALAVEN les plus fréquemment rapportés sont une aplasie médullaire se manifestant par une neutropénie, une leucopénie, une anémie, une thrombopénie et des infections associées. L'apparition ou l'aggravation d'une neuropathie périphérique préexistante a également été rapportée. Les toxicités gastro-intestinales, se manifestant par une anorexie, des nausées, des vomissements, une diarrhée, une constipation et une stomatite, sont des effets indésirables décrits. Les autres effets indésirables sont notamment : fatigue, alopecie, élévation des enzymes hépatiques, sepsis et syndrome de douleur musculo-squelettique.
- Coagulation intravasculaire disséminée
 - Des cas de coagulation intravasculaire disséminée ont été rapportés, généralement en association avec une neutropénie et/ou un sepsis.
- Hépatotoxicité
 - Des augmentations des taux d'enzymes hépatiques ont été observées après l'instauration du traitement par l'éribuline chez certaines patientes qui avaient des taux normaux ou anormaux avant le traitement. Ces élévations ont semblé survenir en début de traitement par l'éribuline, pendant le cycle 1 ou 2 chez la majorité de ces patientes, et bien qu'elles soient considérées comme étant probablement un phénomène d'adaptation par le foie au traitement par l'éribuline et non un signe de toxicité hépatique chez la plupart des patientes, une hépatotoxicité a également été rapportée.



TOLÉRANCE⁽¹⁾ : 5 ESSAIS DE PHASE II ET 2 ESSAIS DE PHASE III

Halaven™
Eribuline

- Le tableau indique les taux d'incidence des événements indésirables très fréquents et fréquents observés chez 1 503 patientes atteintes d'un cancer du sein et ayant reçu la dose recommandée dans cinq essais de phase II et deux essais de phase III.

Classe de système d'organe	Effets indésirables	
	Très fréquent (Fréquence %)	Fréquent (Fréquence %)
Infections et infestations		Infection urinaire (8,0 %) (G3/4 : 0,5 %), Pneumonie (1,2 %) (G3/4 : 0,8 %), Candidose orale, Herpès buccal, Infection des voies respiratoires supérieures, Rhinopharyngite, Rhinite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (57,0 %) (G3/4 : 49,7 %) Leucopénie (29,3 %) (G3/4 : 17,3 %) Anémie (20,6 %) (G3/4 : 2,0 %)	Lymphopénie (4,9 %) (G3/4 : 1,4 %), Neutropénie fébrile (4,7 %) (G3/4 : 4,5 %) ^a , Thrombopénie (4,3 %) (G3/4 : 0,7 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit (21,9 %) (G3/4 : 0,7 %)	Hypokaliémie (6,1 %) (G3/4 : 1,7 %), Hypomagnésémie (2,9 %) (G3/4 : 0,2 %), Déshydratation (2,8 %) (G3/4 : 0,5 %), Hyperglycémie, Hypophosphatémie
Affections psychiatriques		Insomnie, Dépression
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique ^c (35,6 %) (G3/4 : 7,6 %) Céphalées (17,2 %) (G3/4 : 0,8 %)	Dysgueusie, Sensation vertigineuse (7,9 %) (G3/4 : 0,5 %), Hypoesthésie, Léthargie, Neurotoxicité
Affections oculaires		Larmoiement excessif (6,0 %) (G3/4 : 0,1 %), Conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige
Affections cardiaques		Tachycardie
Affections vasculaires		Bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée (13,9 %) ^a (G3/4 : 3,1 %) Toux (13,6 %) (G3/4 : 0,6 %)	Douleur oropharyngée, Épistaxis, Rhinorrhée
Affections gastro-intestinales	Nausées (33,8 %) (G3/4 : 1,1 %), Constipation (19,6 %) (G3/4 : 0,6 %), Diarrhée (17,9 %) (G3/4 : 0,8 %), Vomissements (17,6 %) (G3/4 : 0,9 %)	Douleur abdominale Stomatite (9,3 %) (G3/4 : 0,8 %), Sécheresse buccale Dyspepsie (5,9 %) (G3/4 : 0,2 %), Reflux gastro-oesophagien, Ulcération buccale, Distension abdominale

^a dont 1 ou 2 cas de grade 5

1. Résumé des Caractéristiques du Produit



TOLÉRANCE⁽¹⁾ : 5 ESSAIS DE PHASE II ET 2 ESSAIS DE PHASE III

Classe de système d'organe	Effets indésirables	
	Très fréquent (Fréquence %)	Fréquent (Fréquence %)
Affections hépatobiliaires		Élévation des alanine aminotransférases (7,6 %) (G3/4 : 2,1 %) ^b Élévation des aspartate aminotransférases (7,4 %) (G3/4 : 1,5 %) Élévation des gamma-glutamyltransférases (1,8 %) (G3/4 : 0,9 %) Hyperbilirubinémie (1,5 %) (G3/4 : 0,3 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	Rash Prurit (3,9 %) (G3/4 : 0,1 %) Affections des ongles Sueurs nocturnes Sécheresse cutanée Érythème Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies et myalgies (19,4 %) (G3/4 : 1,1 %) Dorsalgies (13,0 %) (G3/4 : 1,5 %) Douleurs dans les extrémités (10,0 %) (G3/4 : 0,7 %)	Douleurs osseuses (9,6 %) (G3/4 : 1,7 %) Spasmes musculaires (5,1 %) (G3/4 : 0,1 %) Douleur musculo-squelettique et douleur thoracique musculo-squelettique Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue / asthénie (47,9 %) (G3/4 : 7,8 %) Pyrexie (20,4 %) (G3/4 : 0,6 %)	Inflammation des muqueuses (8,3 %) (G3/4 : 1,1 %) ^b Œdème périphérique Douleur Frissons Douleur thoracique Syndrome pseudo-grippal
Investigations	Perte de poids (11,3 %) (G3/4 : 0,3 %)	

^b aucun grade 4

^c comprend les termes de neuropathie périphérique, neuropathie périphérique motrice, polyneuropathie, paresthésies, neuropathie périphérique sensitive, neuropathie sensitivomotrice périphérique et neuropathie démyélinisante.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit



NEUTROPÉNIE

Prévention/gestion

- Numération formule sanguine avant J8
- Retarder l'administration
- Réduire la dose
- G-CSF* optionnel, si indiqué

*G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor

NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

Gestion

- Attendre un retour en grade ≤ 2
- Réduire la dose





HALAVEN™ : POSOLOGIE ET SCHÉMA D'UTILISATION⁽¹⁾

Halaven™
Eribuline

Halaven™ 1,23 mg/m²
J1 et J8 de chaque cycle de 21 jours
jusqu'à progression

IV en 2 à 5 minutes
solution prête à l'emploi
(sans agent solubilisant)



Solution injectable, flacon à 2 ml	0,44 mg/ml soit 0,88 mg par flacon
Posologie	1,23 mg/m²
Durée de perfusion	2 à 5 minutes



HALAVEN™ : ADMINISTRATION⁽¹⁾

Halaven™
Eribuline

- Halaven™ : administration après dilution en perfusion de courte durée
- Voie veineuse périphérique ou voie centrale
- Halaven™ pourra être administrée :
 - en injection intraveineuse sur 2 à 5 minutes dans la tubulure d'une perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %
- Halaven™ est peu irritant ou vésicant
- En cas d'extravasation, le traitement doit être symptomatique

1. Résumé des Caractéristiques du Produit



- Solution injectable aqueuse, limpide et incolore
- Solution prête à l'emploi 0,44 mg/ml
- Chaque flacon contient 2 ml de solution, soit 0,88 mg d'éribuline (1 mg d'éribuline mésylate)
- Flacon en verre type I, de volume 5 ml muni d'un bouchon en caoutchouc butyle, enduit de téflon et recouvert d'un opercule détachable en aluminium, contenant de 2 ml de solution
- Halaven est disponible en boîtes de 1 ou 6 flacons





Préparation

- Conditions communes à la préparation de tout agent cytotoxique :
 - personnel pharmaceutique spécialisé
 - conditions assurant la protection de l'environnement et du personnel manipulateur
 - local adapté nécessaire
 - déchets contaminés éliminés spécifiquement
- Dilution de la dose de Halaven™ :
 - soit dans dans une seringue de 20 ml destinée à être injectée dans la tubulure d'une perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %
 - soit dans un soluté de perfusion de 50 ou 100 ml de chlorure de sodium à 0,9 %
 - elle ne doit PAS être diluée dans une solution de glucose à 5 % pour perfusion



Durée de conservation

- Flacons avant ouverture : 4 ans
- Conservation après ouverture : d'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture ne prévienne le risque de contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement
- S'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et durées de conservation après ouverture sont de la responsabilité de l'utilisateur :
 - s'il n'est pas utilisé immédiatement Halaven™ sous forme de solution non diluée dans une seringue ne doit normalement pas être conservé plus de 4 heures à 25°C et à la lumière ambiante ou 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C
 - les solutions diluées de Halaven™ (0,018 mg/ml à 0,18 mg/ml d'éribuline dans une solution injectable de chlorure de sodium) 9 mg/ml (0,9 %) ne doivent pas être conservées plus de 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées





BILAN À L'INITIATION DU TRAITEMENT⁽¹⁾

Halaven™
Eribuline

- NFS plaquettes :
 - PNNs > $1,5 \times 10^9/l$
 - Plaquettes > $100 \times 10^9/l$
- Bilan hépatique
- Bilan rénal
- Kaliémie et magnésémie (à corriger avant le début du traitement et à contrôler pendant la durée du traitement)
- ECG en cas d'insuffisance cardiaque congestive, bradyarythmie, troubles électrolytiques, traitement par médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, y compris les antiarythmiques de classe Ia et III ; Halaven™ doit être évité chez les patients présentant un syndrome de QT long congénital



Doses retardées durant le traitement

A J1 ou J8, l'administration de Halaven™ doit être retardée dans les cas suivants :

- Nombre absolu de neutrophiles (PNN) $< 1 \times 10^9/l$
- Plaquettes $< 75 \times 10^9/l$
- Toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4

Réduction de la dose durant le traitement

Le tableau ci-après présente les recommandations concernant la réduction des doses lors de la reprise du traitement

Recommandations pour la réduction des doses

Ne pas réaugmenter la dose d'éribuline une fois qu'elle a été réduite



Fonction hépatique

Altération de la fonction hépatique en raison de métastases hépatiques

- En cas d'insuffisance hépatique légère (Child Plugh A) : 0,97 mg/m² J1 et J8 tous les 21 jours
- En cas d'insuffisance hépatique modérée (Child Plugh B) : 0,62 mg/m² J1 et J8 tous les 21 jours
- Pas de données pour l'insuffisance hépatique grave (Child Plugh C) mais la réduction de dose devrait être plus importante

Altération de la fonction hépatique en raison d'une cirrhose : pas de données

En cas d'insuffisance légère et modérée, les posologies ci-dessus peuvent être utilisées mais une surveillance étroite est recommandée car les doses pourraient nécessiter un réajustement

Fonction rénale

En cas d'insuffisance rénale légère à modérée : aucune adaptation particulière de la posologie

En cas d'altération sévère de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 40 ml/mn) : réduction de la posologie (cf infra). La posologie optimale chez ce groupe de patients n'est pas déterminée : se montrer prudent et exercer une surveillance étroite



HALAVEN™ : MODIFICATIONS DE POSOLOGIE⁽¹⁾

Halaven™
Eribuline

Effet indésirable après une administration antérieure de Halaven™	Dose d'éribuline recommandée
Hématologique	0,97 mg/m²
PNN < 0,5 x 10⁹/l persistant plus de 7 jours	
PNN < 1 x 10⁹/l compliquée par de la fièvre ou une infection	
Plaquettes < 25 x 10⁹/l	
Non hématologique	
Tout événement de grade 3 ou 4 lors du précédent cycle	
Réapparition de tout effet indésirable hématologique ou non, tel que précisé ci-dessus	
Malgré la réduction à 0,97 mg/m²	0,62 mg/m²
Malgré la réduction à 0,62 mg/m²	Envisager l'arrêt du traitement

1. Résumé des Caractéristiques du Produit



- Pas de prémédication prophylactique systématique en prévention des réactions d'hypersensibilité aiguë
- Prémédication prophylactique antiémétique usuelle
 - Antimétiques
 - Corticostéroïdes
 - Antagonistes 5 HT3 si nécessaire



Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière.

Dans le traitement des patientes après un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé :
Evaluation par la commission de la transparence en cours.

Dans le traitement en monothérapie après au moins deux protocoles de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé : Agr. Coll. Spécialité prise en charge en sus de la T2A.

EMBRACE : « Halaven™ en monothérapie versus traitement choisi par le médecin chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique : une étude de phase III ouverte et randomisée ».

Cortes J et al. Lancet 2011;377(9769):914-33

<http://cortes.etap-elsevier.com/>

Identifiant : Cortes

Mot de passe : Cortes2012



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Cf. *Effets indésirables* pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DENOMINATION : HALAVEN® 0,44 mg/ml solution injectable. **COMPOSITION : 1 ml contient du mésilate d'éribuline équivalent à 0,44 mg d'éribuline. Chaque flacon de 2 ml contient du mésilate d'éribuline équivalent à 0,88 mg d'éribuline.**

DONNEES CLINIQUES :

Indications thérapeutiques : HALAVEN est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un 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. Cf. *propriétés pharmacodynamiques*. 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.

Posologie et mode d'administration : HALAVEN doit être administré dans des services spécialisés dans l'administration de chimiothérapies cytotoxiques et uniquement sous la supervision d'un médecin qualifié, expérimenté dans l'utilisation appropriée des médicaments cytotoxiques. • **Posologie :** La dose recommandée d'éribuline sous forme de solution prête à l'emploi est de 1,23 mg/m² qui doit être administrée en injection intraveineuse sur 2 à 5 minutes à J1 et J8 de chaque cycle de 21 jours. *Remarque :* Dans l'Union européenne, la dose recommandée fait référence à la substance active sous forme de base (éribuline). Le calcul de la dose individuelle à administrer à une patiente doit être basé sur le dosage de la solution prête à l'emploi qui contient 0,44 mg/ml d'éribuline et sur la recommandation posologique de 1,23 mg/m². Les recommandations pour la diminution de la dose présentées ci-dessous sont également exprimées en dose d'éribuline à administrer sur la base du dosage de la solution prête à l'emploi. Dans l'étude pivot EMBRACE, la publication de l'étude et dans certaines autres régions, par exemple les Etats-Unis et la Suisse, la dose recommandée est basée sur la forme sel (mésilate d'éribuline). Les patientes peuvent présenter des nausées ou des vomissements. Un traitement anti-émétique prophylactique incluant les corticostéroïdes doit être envisagé. *Doses différées durant le traitement :* à J1 ou J8, l'administration de HALAVEN doit être différée dans les cas suivants : nombre absolu de neutrophiles (PNN) < 1 × 10⁹/l, plaquettes < 75 × 10⁹/l, toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4. *Réduction de la dose durant le traitement :* Le tableau suivant présente les recommandations concernant la réduction des doses lors de la reprise du traitement. *Recommandations pour la réduction des doses :*

Effet indésirable après une administration antérieure de HALAVEN	Dose d'éribuline recommandée
Hématologique :	
PNN < 0,5 × 10 ⁹ /l persistant plus de 7 jours	0,97 mg/m ²
PNN < 1 × 10 ⁹ /l compliquée par de la fièvre ou une infection	
Plaquettes < 25 × 10 ⁹ /l, thrombopénie	
Plaquettes < 50 × 10 ⁹ /l, thrombopénie compliquée par une hémorragie ou nécessitant une transfusion de sang ou de plaquettes	
Non hématologique	
Tout événement de grade 3 ou 4 lors du précédent cycle	
Réapparition de tout effet indésirable hématologique ou non, tel que précisé ci-dessus	
Malgré la réduction à 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Malgré la réduction à 0,62 mg/m ²	Envisager l'arrêt du traitement

Ne pas ré-augmenter la dose d'éribuline une fois qu'elle a été réduite.

• **Patients insuffisants hépatiques** *Altération de la fonction hépatique en raison des métastases :* La posologie recommandée d'éribuline chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) est de 0,97 mg/m² administrée en intraveineuse sur 2 à 5 minutes à J1 et J8 d'une cure de 21 jours. La posologie recommandée d'éribuline chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) est de 0,62 mg/m² administrée en injection intraveineuse sur 2 à 5 minutes à J1 et J8 d'un cycle de 21 jours. L'insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C) n'a pas été étudiée, mais la réduction de dose devrait être plus importante si l'éribuline est utilisée chez ces patients. *Altération de la fonction hépatique en raison d'une cirrhose :* Ce groupe de patients n'a pas été étudié. Les posologies ci-dessus peuvent être utilisées dans l'insuffisance légère et modérée, mais une surveillance étroite est recommandée car les doses pourraient nécessiter un réajustement. • **Patients insuffisants rénaux :** Les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 40 ml/min) peuvent nécessiter une réduction de la dose. La posologie optimale chez ce groupe de patients n'a pas été déterminée. Il est recommandé de se montrer prudent et d'exercer une surveillance étroite. Aucune adaptation particulière de la posologie n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, mais une surveillance étroite est préconisée. Cf. *Propriétés pharmacocinétiques*. • **Sujets âgés :** Aucune adaptation particulière de la posologie en fonction de l'âge du patient n'est recommandée. Cf. *Effets indésirables*. • **Population pédiatrique :** Il n'y a pas de justification à l'utilisation de HALAVEN dans la population pédiatrique dans l'indication de cancer du sein. • **Mode d'administration :** La dose peut être diluée dans un volume pouvant atteindre 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Elle ne doit pas être diluée dans une solution de glucose à 5 % pour perfusion. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, Cf. *Précautions particulières d'élimination et autres manipulations*. Avant l'administration, il convient de s'assurer de la présence d'un accès veineux périphérique de bonne qualité ou d'une voie veineuse centrale. Rien n'indique que l'éribuline mésylate puisse être irritante ou vésicante

(création de vésicules). En cas d'extravasation, le traitement doit être symptomatique. Pour des informations relatives à la manipulation des médicaments cytotoxiques, Cf. *Précautions particulières d'élimination et manipulation*. **Contre-indications** : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients Cf. *Liste des excipients*. Allaitement. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : • **Hématologie** : Les effets de myelosuppression sont proportionnels à la dose administrée et se manifestent essentiellement sous forme de neutropénie Cf. *Effets indésirables*. Une surveillance de la numération formule sanguine doit être pratiquée chez tous les patients avant l'administration de chaque dose d'éribuline. Le traitement par éribuline ne doit être instauré que chez les patients dont les numérations des PNN sont $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et le taux de plaquettes $> 100 \times 10^9/l$. Une neutropénie fébrile a été observée chez moins de 5 % des patients atteints de cancer du sein traités par éribuline. Les patients présentant une neutropénie fébrile, une neutropénie sévère ou une thrombopénie doivent être traités selon les recommandations spécifiques Cf. *Posologie et mode d'administration*. Les patients ayant des taux d'ALAT ou ASAT $> 3 \times$ ULN (limite supérieure de la normale) avaient une augmentation de l'incidence des neutropénies de grade 4 et des neutropénies fébriles. Bien que les données soient limitées, l'incidence des neutropénies de grade 4 et des neutropénies fébriles était également plus élevée chez les patients dont la bilirubine était $> 1,5 \times$ ULN. Une neutropénie sévère peut être corrigée par l'utilisation de G-CSF ou d'un équivalent à l'appréciation du médecin, conformément aux recommandations appropriées Cf. *Propriétés pharmacodynamiques*. • **Neuropathie périphérique** : Il convient d'exercer une surveillance étroite chez les patients pour déceler les signes de neuropathie périphérique motrice et sensitive. La dose doit être différée ou réduite en cas d'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère Cf. *Posologie et mode d'administration*. Lors des essais cliniques, les patients présentant une neuropathie préexistante, supérieure au grade 2 ont été exclus. Néanmoins, le risque d'apparition de nouveaux symptômes ou d'aggravation des symptômes n'était pas plus élevé chez les patients présentant une neuropathie préexistante de grade 1 ou 2 que chez ceux qui entraient dans l'étude sans cette affection. • **Allongement du QT** : Dans une étude ouverte non contrôlée portant sur l'ECG de 26 patients, un allongement du QT a été observé le 8^{ème} jour indépendamment des concentrations de l'éribuline, sans allongement du QT le 1^{er} jour. Une surveillance ECG est recommandée chez les patients commençant un traitement par HALAVEN lorsqu'ils présentent une insuffisance cardiaque congestive, une bradyarythmie, des troubles électrolytiques ou lorsqu'ils sont traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, y compris les anti-arythmiques de classe Ia et III. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant le début du traitement par HALAVEN. Les taux de potassium et le magnésium dans le sang doivent être contrôlés régulièrement pendant la durée du traitement. L'éribuline doit être évitée chez les patients présentant un syndrome de QT long congénital. • **Utilisation avec un traitement anti-HER2** : L'efficacité et la sécurité de l'utilisation de l'éribuline en association avec un traitement anti-HER2 n'ont pas été établies. • **Excipients** : Ce médicament contient de petites quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg/dose. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : L'éribuline est essentiellement (jusqu'à 70 %) éliminée par excrétion biliaire. La protéine de transport intervenant dans ce processus n'est pas connue. L'inhibition complète du transport pourrait en théorie provoquer une augmentation de plus de 3 fois les concentrations plasmatiques. Il est déconseillé d'utiliser en même temps que l'éribuline des substances qui sont des inhibiteurs des protéines de transport hépatique comme les polypeptides de transport des anions organiques (OATP) et les protéines de résistance multiple aux médicaments (MRP). Les molécules suivantes font partie des inhibiteurs de ces transporteurs : ciclosporine, ritonavir, saquinavir, lopinavir et certains autres inhibiteurs de protéase, éfavirenz, emtricitabine, quinine, quinidine, disopyramide, etc. Il ne peut être exclu qu'un traitement concomitant avec des substances inductrices, tels que la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) puisse entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'éribuline et l'administration concomitante avec des inducteurs doit être effectuée avec prudence en tenant compte du risque potentiel de diminution de l'efficacité du médicament. Aucun effet notable sur l'exposition à l'éribuline (ASC et C_{max}) n'a été observé lors d'un traitement avec la rifampicine, un inducteur du CYP3A4. Cependant, du fait de sa propriété inhibitrice des protéines de transport, la rifampicine peut contrecarrer son effet inducteur possible sur l'élimination de l'éribuline. Par conséquent, l'effet de la rifampicine ne peut pas être extrapolé actuellement aux autres inducteurs. Une interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs du CYP3A4 n'est pas attendue. L'exposition à l'éribuline (ASC et C_{max}) n'a pas été altérée par le kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (Pgp). • **Effets de l'éribuline sur la pharmacocinétique d'autres médicaments** : Les données in vitro indiquent que l'éribuline est un inhibiteur faible du CYP3A4, une enzyme importante pour le métabolisme des médicaments. Aucune donnée *in vivo* n'est disponible. La prudence doit être de mise et il est recommandé de surveiller l'apparition d'effets indésirables en cas d'utilisation concomitante de médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont éliminés essentiellement par la voie métabolique du CYP3A4 (par exemple alfentanil, ciclosporine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus). L'éribuline n'inhibe pas les enzymes CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1 aux concentrations cliniques utilisées. **Fertilité, grossesse et allaitement** : • **Grossesse** : Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'éribuline chez la femme enceinte. L'éribuline est embryotoxique, fœtotoxique et tératogène chez le rat. HALAVEN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec l'éribuline et après évaluation minutieuse du bénéfice pour la mère et du risque pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent être informées d'éviter toute grossesse pendant qu'elles ou leur partenaire reçoivent HALAVEN et doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement. • **Allaitement** : On ne sait pas si l'éribuline/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'homme ou l'animal. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu et par conséquent, HALAVEN ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement Cf. *Contre-indications*. • **Fertilité** : Une toxicité testiculaire a été observée chez le rat et le chien (Cf. *Données de sécurité précliniques*). Avant traitement, les patients de sexe masculin doivent se renseigner sur les modalités de conservation du sperme en raison du risque de stérilité irréversible due au traitement par HALAVEN. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : HALAVEN peut provoquer des effets indésirables tels que fatigue et sensations vertigineuses pouvant avoir une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire ni utiliser de machines s'ils se sentent fatigués ou s'ils présentent des sensations vertigineuses. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Les effets indésirables liés à HALAVEN les plus fréquemment rapportés sont une aplasie médullaire se manifestant par une neutropénie, une leucopénie, une anémie, une thrombopénie et des infections associées. L'apparition ou l'aggravation d'une neuropathie périphérique préexistante a également été rapportée. Les toxicités gastro-intestinales, se manifestant par une anorexie, des nausées, des vomissements, une diarrhée, une constipation et une stomatite, sont des effets indésirables décrits. Les autres effets indésirables sont notamment : fatigue, alopecie, élévation des enzymes hépatiques, sepsis et syndrome de douleur musculo-squelettique. **Liste tabulée des effets indésirables** : Sauf indication contraire, le tableau indique les taux d'incidence des effets indésirables observés chez 1 503 patientes atteintes d'un cancer du sein et ayant reçu la dose recommandée dans cinq essais de phase II et deux essais de phase III. Les catégories de fréquences sont définies ainsi : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10 000$, $< 1/1 000$) et très rare ($< 1/10 000$). Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence décroissante. Lorsque des effets de grade 3 ou 4 se sont produits, les fréquences réelles totales et celles des effets de grade 3 ou 4 sont indiquées.

Classe de système d'organe	Effets indésirables - tous les grades			
	Très fréquent (Fréquence %)	Fréquent (Fréquence %)	Peu fréquent (Fréquence %)	Rare
Infections et infestations		Infection urinaire (8,0 %) (G3/4 : 0,5 %) Pneumonie (1,2 %) (G3/4 : 0,8 %) Candidose orale Herpès buccal Infection des voies respiratoires supérieures Rhinopharyngite Rhinite	Sepsis (0,5 %) (G3/4 : 0,2 %) ^a Sepsis neutropénique (0,1 %) (G3/4 : 0,1 %) Zona	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (57,0 %) (G3/4 : 49,7 %) Leucopénie (29,3 %) (G3/4 : 17,3 %) Anémie (20,6 %) (G3/4 : 2,0 %)	Lymphopénie (4,9 %) (G3/4 : 1,4 %) Neutropénie fébrile ^a (4,7 %) (G3/4 : 4,5 %) Thrombopénie (4,3 %) (G3/4 : 0,7 %)		Coagulation intravasculaire disséminée ^b
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit (21,9 %) (G3/4 : 0,7 %)	Hypokaliémie (6,1 %) (G3/4 : 1,7 %) Hypomagnésémie (2,9 %) (G3/4 : 0,2 %) Déshydratation (2,8 %) (G3/4 : 0,5 %) Hyperglycémie Hypophosphatémie		
Affections psychiatriques		Insomnie Dépression		
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique ^c (35,6 %) (G3/4 : 7,6 %) Céphalées (17,2 %) (G3/4 : 0,8 %)	Dysgueusie Sensation vertigineuse (7,9 %) (G3/4 : 0,5 %) Hypoesthésie Léthargie Neurotoxicité		
Affections oculaires		Larmoiement excessif (6,0 %) (G3/4 : 0,1 %) Conjonctivite		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige	Acouphènes	
Affections cardiaques		Tachycardie		
Affections vasculaires		Bouffées vasomotrices	Thrombose veineuse profonde Embolie pulmonaire	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée ^a (13,9 %) (G3/4 : 3,1 %) Toux (13,6%) (G3/4 : 0,6 %)	Douleur oropharyngée Epistaxis Rhinorrhée		Pneumopathie interstitielle diffuse

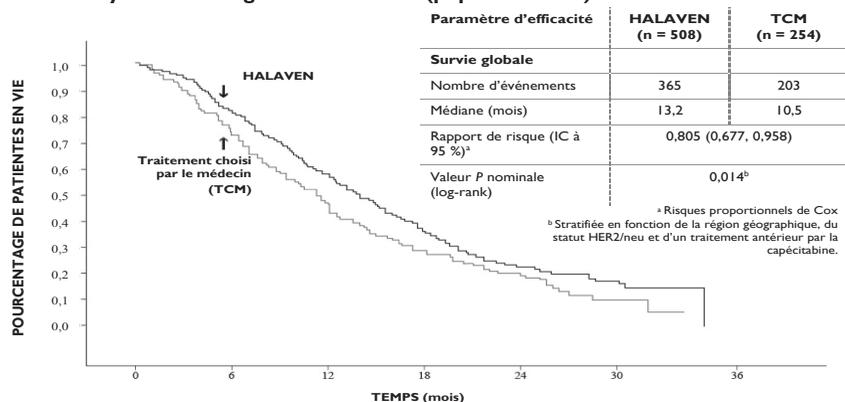
Classe de système d'organe	Effets indésirables - tous les grades			
	Très fréquent (Fréquence %)	Fréquent (Fréquence %)	Peu fréquent (Fréquence %)	Rare
Affections gastro-intestinales	Nausées (33,8 %) (G3/4 : 1,1 %) Constipation (19,6 %) (G3/4 : 0,6 %) Diarrhée (17,9%) (G3/4 : 0,8 %) Vomissements (17,6 %) (G3/4 : 0,9 %)	Douleur abdominale Stomatite (9,3 %) (G3/4 : 0,8 %) Sécheresse buccale Dyspepsie (5,9 %) (G3/4 : 0,2 %) Reflux gastro-œsophagien Ulcération buccale Distension abdominale		Pancréatite ^b
Affections hépatobiliaires		Élévation des alanine-aminotransférases (7,6 %) (G3/4 : 2,1 %) ^d Élévation des aspartate-aminotransférases (7,4 %) (G3/4 : 1,5 %) Élévation des gamma-glutamyltransférases (1,8 %) (G3/4 : 0,9 %) Hyperbilirubinémie (1,5 %) (G3/4 : 0,3 %)	Hépatotoxicité (1,0 %) (G3/4 : 0,6 %)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	Rash Prurit (3,9 %) (G3/4 : 0,1 %) Affections des ongles Sueurs nocturnes Sécheresse cutanée Erythème Hyperhidrose	Erythrodysesthésie palmo-plantaire	Angioedème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies et myalgies (19,4 %) (G3/4 : 1,1 %) Dorsalgies (13,0 %) (G3/4 : 1,5 %) Douleurs dans les extrémités (10,0 %) (G3/4 : 0,7 %)	Douleurs osseuses (9,6 %) (G3/4 : 1,7 %) Spasmes musculaires (5,1%) (G3/4 : 0,1 %) Douleur musculo-squelettique et douleur thoracique musculo-squelettique Faiblesse musculaire		
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie	Hématurie Protéinurie Défaillance rénale	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue / asthénie (47,9 %) (G3/4 : 7,8 %) Pyrexie (20,4 %) (G3/4 : 0,6%)	Inflammation des muqueuses (8,3 %) (G3/4 : 1,1 %) ^d Œdème périphérique Douleur Frissons Douleur thoracique Syndrome pseudo-grippal		
Investigations	Perte de poids (11,3 %) (G3/4 : 0,3 %)			

^a dont 1 ou 2 cas de grade 5 ; ^b notifications spontanées ; ^c comprend les termes de neuropathie périphérique, neuropathie périphérique motrice, polyneuropathie, paresthésies, neuropathie périphérique sensitive, neuropathie sensitivomotrice périphérique et neuropathie démyélinisante ; ^d aucun grade 4.

• **Effets indésirables sélectionnés** : *Neutropénie* : La neutropénie observée était réversible et non cumulative ; le délai moyen pour atteindre le nadir était de 13 jours et le délai moyen avant résolution d'une neutropénie sévère ($< 0,5 \times 10^9/l$) était de 8 jours. Une numération des neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$ ayant persisté plus de 7 jours s'est produite chez 13 % des patientes atteintes de cancer du sein et traitées par l'éribuline dans l'étude EMBRACE. Une neutropénie sévère peut être corrigée par l'utilisation de G-CSF ou d'un équivalent à l'appréciation du médecin, conformément aux recommandations. Lors d'une étude de phase III, 18 % des patientes atteintes de cancer du sein et traitées par l'éribuline ont reçu du G-CSF. La neutropénie a entraîné l'arrêt du traitement chez moins de 1 % des patientes recevant de l'éribuline. *Coagulation intravasculaire disséminée* : Des cas de coagulation intravasculaire disséminée ont été rapportés, généralement en association avec une neutropénie et/ou un sepsis. *Neuropathie périphérique* : Parmi les 1 503 patientes atteintes de cancer du sein, l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt du traitement par l'éribuline était la neuropathie périphérique (3,3 %). Le délai médian d'apparition d'une neuropathie de grade 2 était de 85,5 jours (après 4 cycles). L'apparition d'une neuropathie périphérique de grade 3 ou 4 est survenue chez 7,7 % des patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées par l'éribuline. Lors des essais cliniques, le risque d'apparition de nouveaux symptômes ou d'aggravation de ces symptômes était similaire chez les patientes présentant une neuropathie préexistante et chez celles qui entraient dans l'étude sans cette affection. Chez les patientes présentant une neuropathie périphérique de grade 1 ou 2 préexistante, la fréquence des neuropathies périphériques de grade 3 survenant pendant le traitement était de 14 %. *Hépatotoxicité* : Des augmentations des taux d'enzymes hépatiques ont été observées après l'instauration du traitement par l'éribuline chez certaines patientes qui avaient des taux normaux ou anormaux avant le traitement. Ces élévations ont semblé survenir en début de traitement par l'éribuline, pendant le cycle 1 ou 2 chez la majorité de ces patientes, et bien qu'elles soient considérées comme étant probablement un phénomène d'adaptation par le foie au traitement par l'éribuline et non un signe de toxicité hépatique chez la plupart des patientes, une hépatotoxicité a également été rapportée. • **Populations particulières** *Sujets âgés* : Lors des études, sur les 1 503 patientes atteintes de cancer du sein et traitées à la dose recommandée d'éribuline, 209 (13,9 %) étaient âgées de > 65 à 75 ans et 24 (1,6 %) avaient plus de 75 ans. Le profil de sécurité de l'éribuline chez les sujets âgés (> 65 ans) était comparable à celui observé chez les patientes de 65 ans et moins, à l'exception de l'asthénie/fatigue, dont l'incidence tendait à augmenter avec l'âge. Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée dans la population de sujets âgés. *Patients insuffisants hépatiques* : L'incidence des neutropénies de grade 4 et des neutropénies fébriles était plus forte chez les patients ayant des taux d'ALAT ou ASAT $> 3 \times$ ULN. Bien que les données soient limitées, l'incidence des neutropénies de grade 4 et des neutropénies fébriles était également plus forte chez les patients dont la bilirubine était $> 1,5 \times$ ULN (Cf. Posologie et mode d'administration ainsi que Propriétés pharmacocinétiques). • **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr **Surdosage** : Dans un cas de surdosage, le sujet a reçu par erreur 7,6 mg d'éribuline (environ 4 fois la dose prévue) et a présenté par la suite une réaction d'hypersensibilité (grade 3) et une neutropénie (grade 3) à J7. Les deux réactions se sont résolues après traitement symptomatique. Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage à l'éribuline. En cas de surdosage, une surveillance étroite du patient s'impose. La prise en charge du surdosage doit comprendre des interventions médicales pour traiter les manifestations cliniques.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques, code ATC : L01XX41. HALAVEN (éribuline mésylate) est un inhibiteur de la dynamique des microtubules n'appartenant pas à la famille des taxanes, mais à la classe des agents antinéoplasiques de type halichondrine. L'éribuline mésylate est un analogue de synthèse à structure simplifiée de l'halichondrine B, une substance isolée de l'éponge marine *Halichondria okadai*. L'éribuline inhibe la phase de croissance des microtubules sans altérer la phase de raccourcissement et piège la tubuline dans des agrégats non productifs. L'éribuline exerce ses effets par un mécanisme antimitotique au niveau de la tubuline, ce qui entraîne le blocage de la phase G_2/M du cycle cellulaire, une perturbation des fuseaux mitotiques et finalement la mort cellulaire par apoptose après un blocage mitotique prolongé. **Efficacité clinique** : L'efficacité de HALAVEN dans le cancer du sein est confirmée principalement par deux études de phase III comparatives et randomisées. Les 762 patientes de l'étude pivot de phase III EMBRACE (étude 305) présentaient un cancer du sein avec récurrence locale ou métastatique et avaient reçu au préalable au moins deux et au maximum cinq protocoles de chimiothérapie comprenant une anthracycline et un taxane (sauf en cas de contre-indication). La maladie des patientes devait avoir progressé dans les 6 mois ayant suivi leur dernier protocole de chimiothérapie. Le statut HER2 des patientes était : positif pour 16,1 %, négatif pour 74,2 % et indéterminé pour 9,7 %, tandis que 18,9 % des patientes présentaient un cancer triple négatif. Les patientes ont été randomisées dans les proportions 2/1 pour recevoir soit HALAVEN, soit un traitement choisi par le médecin (TCM), consistant en une chimiothérapie dans 97 % des cas (26 % vinorelbine, 18 % gemcitabine, 18 % capecitabine, 16 % taxane, 9 % anthracycline, 10 % autre chimiothérapie) ou en une hormonothérapie dans 3 % des cas. L'étude a atteint le critère de jugement principal avec un résultat de survie globale (SG) meilleur dans le groupe éribuline que dans le groupe TCM (différence statistiquement significative) à 55 % des événements. Ce résultat a été confirmé par une analyse de survie globale actualisée, menée à 77 % des événements.

Étude 305 - Analyse de survie globale actualisée (population ITT)

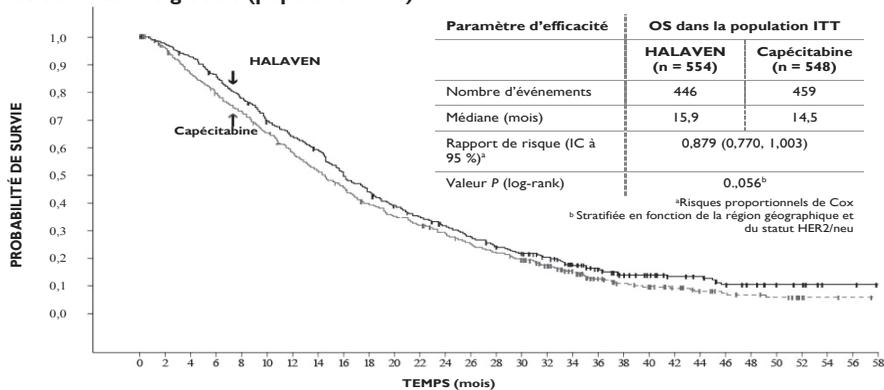


		NOMBRE DE PATIENTES À RISQUE						
HALAVEN	TCM	508	406	274	142	54	11	0
		254	178	106	61	26	5	0

Selon l'évaluation indépendante, la survie sans progression (PFS) médiane était de 3,7 mois dans le groupe éribuline versus 2,2 mois dans le groupe TCM (HR 0,865, IC à 95 % : 0,714 - 1,048, $P = 0,137$). Chez les patientes avec une réponse évaluable, le taux de réponse objective selon les critères RECIST était de 12,2 % (IC à 95 % : 9,4 % - 15,5 %) selon l'évaluation indépendante pour le groupe éribuline versus 4,7 % (IC à 95 % : 2,3 % - 8,4 %) pour le groupe TCM.

L'effet positif sur la survie globale (OS) a été observé dans les groupes de patientes réfractaires et non réfractaires aux taxanes. Dans l'actualisation de l'OS, le HR de l'éribuline versus TCM était de 0,90 (IC à 95 % : 0,71 - 1,14) en faveur de l'éribuline pour les patientes réfractaires aux taxanes et de 0,73 (IC à 95 % : 0,56 - 0,96) pour les patientes non réfractaires aux taxanes. L'effet positif sur l'OS a été observé à la fois chez les patientes n'ayant jamais reçu de capécitabine et chez celles qui avaient déjà été traitées. L'analyse actualisée de l'OS a montré un bénéfice sur la survie pour le groupe éribuline par rapport au groupe TCM aussi bien chez les patientes ayant été traitées au préalable par la capécitabine avec un HR de 0,787 (IC à 95 % : 0,645 - 0,961) que pour les patientes n'ayant jamais reçu de capécitabine avec un HR correspondant de 0,865 (IC à 95 % : 0,606 - 1,233). La seconde étude de phase III en lignes plus précoces de traitement du cancer du sein métastatique, l'étude 301, était une étude randomisée en ouvert menée chez des patientes ($n=1\ 102$) présentant un cancer du sein localement avancé ou métastatique afin d'évaluer l'efficacité de HALAVEN en monothérapie par rapport à la capécitabine en monothérapie en termes de survie globale et de survie sans progression, les critères co-principaux. Les patientes avaient reçu préalablement jusqu'à trois protocoles de chimiothérapie comportant une anthracycline et un taxane, et deux au maximum en cas de maladie avancée, les pourcentages de patientes ayant reçu 0, 1 ou 2 chimiothérapies antérieures pour un cancer du sein métastatique étant respectivement de 20,0 %, 52,0 % et 27,2 %. Le statut HER2 des patientes était : positif pour 15,3 %, négatif pour 68,5 % et indéterminé pour 16,2 %, tandis que 25,8 % des patientes présentaient un cancer triple négatif.

Étude 301 - Survie globale (population ITT)



		NOMBRE DE PATIENTES À RISQUE																												
HALAVEN	554	530	505	464	423	378	349	320	268	243	214	193	173	151	133	119	99	77	52	38	32	26	22	15	13	9	7	2	2	0
Capécitabine	548	513	466	426	391	352	308	277	242	214	191	175	155	135	122	108	81	62	42	33	27	23	17	13	12	10	2	2	1	0

Selon l'évaluation indépendante, la survie sans progression était comparable entre les groupes traités par l'éribuline et la capécitabine, avec des médianes de 4,1 mois versus 4,2 mois respectivement (HR 1,08 ; [IC à 95 % : 0,932 - 1,250]). Selon l'évaluation indépendante, le taux de réponse objective était également comparable entre l'éribuline et la capécitabine : 11,0 % (IC à 95 % : 8,5 - 13,9) dans le groupe éribuline et 11,5 % (IC à 95 % : 8,9 - 14,5) dans le groupe capécitabine. La survie globale chez les patientes ayant le statut HER2 négatif ou HER2 positif des groupes éribuline et comparateur des études 305 et 301 est présentée ci-dessous :

Paramètre d'efficacité	Étude 305 – Survie globale actualisée – Population ITT			
	HER2 négatif		HER2 positif	
	HALAVEN (n = 373)	TCM (n = 192)	HALAVEN (n = 83)	TCM (n = 40)
Nombre d'événements	285	151	66	37
Médiane (mois)	13,4	10,5	11,8	8,9
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,849 (0,695 - 1,036)		0,594 (0,389 - 0,907)	
Valeur P (log-rank)	0,106		0,015	

Paramètre d'efficacité	Étude 301 – Survie globale – Population ITT			
	HER2 négatif		HER2 positif	
	HALAVEN (n = 375)	Capécitabine (n = 380)	HALAVEN (n = 86)	Capécitabine (n = 83)
Nombre d'événements	296	316	73	73
Médiane (mois)	15,9	13,5	14,3	17,1
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,838 (0,715 - 0,983)		0,965 (0,688 - 1,355)	
Valeur P (log-rank)	0,030		0,837	

Remarque : aucun traitement anti-HER2 concomitant n'a été administré dans les études 305 et 301.

Population pédiatrique : l'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Halaven dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de cancer du sein. **Propriétés pharmacocinétiques :** • **Distribution :** La pharmacocinétique de l'éribuline est caractérisée par une phase de distribution rapide suivie d'une phase d'élimination prolongée, avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 40 h. Elle a un grand volume de distribution (moyennes comprises entre 43 et 114 l/m²). L'éribuline est peu liée aux protéines plasmatiques. La liaison de l'éribuline (100 – 1 000 ng/ml) aux protéines plasmatiques était comprise entre 49 % et 65 % dans le plasma humain. • **Biotransformation :** L'éribuline sous forme inchangée constituait la principale espèce circulant dans le plasma après administration de ¹⁴C-éribuline à des patients. Les concentrations des métabolites représentaient < 0,6 % de la molécule mère, confirmant qu'il n'existe pas de métabolites humains majeurs de l'éribuline. • **Élimination :** La clairance de l'éribuline est faible (moyennes comprises entre 1,16 et 2,42 l/h/m²). Aucune accumulation significative d'éribuline n'a été observée avec une administration hebdomadaire. Pour des doses d'éribuline comprises entre 0,22 et 3,53 mg/m², les propriétés pharmacocinétiques ne sont ni dose-dépendantes ni temps-dépendantes. L'éribuline est éliminée essentiellement par excrétion biliaire. La protéine de transport intervenant dans l'excrétion n'est pas connue actuellement. Les études précliniques *in vitro* indiquent que l'éribuline est transportée par la Pgp. Cependant, aux concentrations thérapeutiques, l'éribuline n'est pas un inhibiteur de Pgp *in vitro*. De plus, l'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur de la Pgp, n'a pas eu d'effet sur l'exposition à l'éribuline (ASC et C_{max}) *in vivo*. Les études *in vitro* ont également montré que l'éribuline n'est pas un substrat d'OCT1. Après administration de ¹⁴C-éribuline à des patients, environ 82 % de la dose étaient éliminés dans les fèces et 9 % dans l'urine, ce qui indique que la clairance rénale ne constitue pas une voie importante d'élimination de l'éribuline. L'éribuline sous forme inchangée représentait l'essentiel de la radioactivité totale présente dans les fèces et dans l'urine. • **Insuffisance hépatique :** Une étude a évalué la PK de l'éribuline chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A ; n = 7) et modérée (Child-Pugh B ; n = 4) en raison de métastases hépatiques. Comparée à celle observée chez les patients dont la fonction hépatique est normale (n = 6), l'exposition à l'éribuline a augmenté de 1,8 fois et de 3 fois respectivement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée. L'administration de HALAVEN à une dose de 0,97 mg/m² à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère et de 0,62 mg/m² à des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée a donné lieu à une exposition à l'éribuline quelque peu accrue par rapport à celle observée à la dose de 1,23 mg/m² administrée à des patients dont la fonction hépatique est normale. HALAVEN n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C). Aucune étude n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance hépatique due à une cirrhose. *Cf. Posologie et mode d'administration* pour les recommandations posologiques. • **Insuffisance rénale :** Les données chez des patients présentant une atteinte rénale à différents degrés ont montré que l'exposition à l'éribuline chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre ≥ 40 et 80 ml/min) est augmentée chez certains patients par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. L'exposition moyenne est augmentée de 75 % chez les patients présentant une insuffisance sévère (clairance de la créatinine < 40 ml/min, n = 4). *Cf. Posologie et mode d'administration* pour les recommandations posologiques. **Données de sécurité préclinique :** L'éribuline ne s'est pas révélée mutagène lors des tests *in vitro* de mutation bactérienne inverse (test d'Ames). Les résultats des tests de mutagenèse sur le lymphome de souris étaient positifs pour l'éribuline, qui s'est avérée clastogène dans le test du micronoyau chez le rat *in vivo*. Aucune étude du pouvoir cancérogène n'a été menée avec l'éribuline. Aucune étude de fertilité n'a été menée avec l'éribuline, mais d'après les résultats précliniques obtenus lors d'études à doses répétées où une toxicité pour les testicules a été observée à la fois chez le rat (hypocellularité de l'épithélium séminifère avec hypospermie/aspermie) et chez le chien, le traitement par éribuline pourrait altérer la fertilité masculine. Une étude sur le développement embryo-fœtal menée chez le rat a confirmé la toxicité sur le développement et le pouvoir tératogène de l'éribuline. Des rates gravides ont reçu du mésilate d'éribuline équivalent à 0,009, 0,027, 0,088 et 0,133 mg/kg d'éribuline aux jours 8, 10 et 12 de gestation. On a observé une augmentation du nombre de résorptions et une diminution du poids fœtal, proportionnelles à la dose, à des doses ≥ 0,088 mg/kg et une augmentation de l'incidence des malformations (absence de mâchoire inférieure, de langue, d'estomac et de rate) à la dose de 0,133 mg/kg.

DONNEES PHARMACEUTIQUES : Excipients : Ethanol anhydre, Eau pour préparations injectables, Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH). **Incompatibilités :** En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique *Précautions particulières d'élimination et manipulation*. **Durée de conservation** • *Flacons avant ouverture* : 4 ans. • *Conservation après ouverture* : D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture ne prévienne le risque de contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et durées de conservation après ouverture sont de la responsabilité de l'utilisateur. S'il n'est pas utilisé immédiatement, HALAVEN sous forme de solution non diluée dans une seringue ne doit normalement pas être conservé plus de 24 heures à 25°C et à la lumière ambiante ou 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C. Les solutions diluées de HALAVEN (0,018 mg/ml à 0,18 mg/ml d'éribuline dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %)) ne doivent pas être conservées plus de 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. **Précautions particulières de conservation :** Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture ou dilution Cf. *Durée de conservation*. **Présentation et n° d'identification administrative - Prix :** HALAVEN 0,44 mg/ml, solution injectable. • Flacon (verre) 2 ml – Boîte de 1 flacon : EU/1/11/678/001 – AMM n°3400941835230. • Flacon (verre) 2 ml – Boîte de 6 flacons : EU/1/11/678/002 – AMM n°3400941835469. • 320,00 € HT par UCD. • Flacon de 5 ml en verre de type I, muni d'un bouchon en caoutchouc butyle, enduit de téflon et recouvert d'un opercule détachable en aluminium, contenant 2 ml de solution. Les conditionnements sont des boîtes de 1 ou de 6 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **Précautions particulières d'élimination et manipulation :** HALAVEN est un médicament anticancéreux cytotoxique et, comme les autres composés toxiques, il doit être manipulé avec prudence. Il est recommandé de porter des gants, des lunettes de laboratoire et un vêtement protecteur. En cas de contact de la solution avec la peau, laver immédiatement et abondamment la peau à l'eau savonneuse. En cas de contact avec les muqueuses, celles-ci doivent être rincées abondamment à l'eau. HALAVEN ne doit être préparé et administré que par un personnel convenablement formé à la manipulation des cytotoxiques. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler HALAVEN. HALAVEN peut être dilué jusqu'à 100 ml avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) en respectant les règles d'asepsie. Il ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments et ne doit pas être dilué dans une solution de glucose à 5 % pour perfusion.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

DATE D'AUTORISATION/RENOUVELLEMENT : 17 mars 2011

CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en oncologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. • *Dans le traitement en monothérapie après au moins deux protocoles de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé* : Agr. Coll. Spécialité prise en charge en sus de la T2A. • *Dans le traitement des patientes après un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé* : Demande de remboursement en cours.

TITULAIRE DE L'AMM : Eisai Europe Ltd., European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Royaume-Uni.

Représentant local en France / Information médicale :

EISAI S.A.S. – Tour Manhattan – 5/6 Place de l'Iris
92 095 PARIS LA DEFENSE 2 - 01.47.67.00.05.

INFORMATION REVISEE EN : Juin 2014. MLL PL 040914

« Conformément à la Charte de la Visite Médicale du 22 décembre 2004, vous avez la possibilité de faire connaître auprès de notre laboratoire votre appréciation sur la qualité scientifique de cette visite médicale et sa conformité à la charte. Pour cela, il vous suffit de nous contacter au 01 47 67 00 05 ».

« Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL.

« En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire ».