

AVIS DE LA COMMISSION

07 juillet 2004

ZEVALIN 1,6 mg/ml, trousse pour préparation radiopharmaceutique pour perfusion
Boîte de 1 trousse

SCHERING S.A.

ibritumomab tiuxétan

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM européenne : 16 janvier 2004

Motif de la demande : inscription Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ibritumomab tiuxétan

1.2. Originalité

ZEVALIN® est l'association d'un anticorps monoclonal spécifique de l'antigène CD20 et de l'isotope 90-Yttrium, utilisée dans le traitement radio immunothérapeutique des lymphomes non hodgkiniens indolents de type folliculaire.

1.3. Indication

ZEVALIN® marqué par l'Yttrium 90 est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B CD20 positif, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab.

1.4. Posologie

Posologie recommandée :

En cas de numération plaquettaire supérieure ou égale à 150 000 / mm³: 15 MBq de [90Y] ZEVALIN par kg de poids, sans dépasser 1200 MBq.

En cas de numération plaquettaire comprise entre 100 000 et 149 000 par mm³: 11 MBq de [90Y]- ZEVALIN par kg de poids, sans dépasser 1200 MBq.

[90Y]- ZEVALIN peut être directement injecté dans la tubulure après avoir arrêté la perfusion i.v.. La tubulure doit comporter un filtre de 0,2 ou 0,22 microns, à faible liaison protéique, entre le patient et le robinet permettant les injections. Il faut rincer la tubulure avec au moins 10 ml de sérum physiologique à 0,9% (9 mg/ml) après la perfusion de [90Y]- ZEVALIN.

Le traitement consiste en deux administrations intraveineuses de rituximab et une administration de [90Y]- ZEVALIN selon la séquence suivante :

Jour 1 : perfusion intraveineuse (i.v.) de rituximab.
Posologie du rituximab : 250 mg/m².

Jour 8 : perfusion intraveineuse (i.v.) de rituximab peu de temps avant l'administration de [90Y]- ZEVALIN.
Posologie du rituximab : 250 mg/m².
Perfusion de [90Y]- ZEVALIN: : perfusion intraveineuse de 10 minutes de [90Y]- ZEVALIN, à la dose maximale de 1200MBq. Si la pureté radiochimique moyenne est inférieure à 95%, il ne faut pas administrer la perfusion.

Usage réitéré

On ne dispose pas de donnée sur l'utilisation réitérée de [90Y]- ZEVALIN.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

L :	antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01 :	antinéoplasiques
L01X :	autres antinéoplasiques
L01XC	anticorps monoclonaux

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicament de comparaison
rituximab (MABTHERA)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- agents alkylants administrés en monothérapie : chlorambucil (CHLORAMINOPHENE) ou cyclophosphamide (ENDOXAN)
- Cytotoxiques administrés en association tels que le protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), le protocole CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) +/- interféron alfa.
- immunothérapie : interféron alfa (ROFERON ; INTRONA)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Six études¹ ont été déposées dans le dossier :

- trois études de recherche de dose (études 106-01, 106-02 et 106-03)
- une étude de phase II chez des patients présentant une thrombopénie légère (étude 106-05)
- deux études de phase III :
 - étude ouverte, randomisée ayant évalué [90Y] ZEVALIN versus rituximab (étude 106-04)
 - étude ouverte non randomisée, chez des patients réfractaires au rituximab, chaque patient était pris comme son propre témoin (étude 106-06)

Seules les 2 études de phase III et l'étude de phase II sont analysées ci-après.

¹ Les études ayant été réalisées en pays anglo-saxons, l'unité biophysique utilisée dans les résultats est le Curie (Ci) et non le Becquerel (Bq) qui est l'unité officielle d'activité en France. Il existe une relation entre le becquerel et le Curie : 37megaBq = 1mCi

3.1. Efficacité

Etude 106-04

Etude ouverte randomisée, ayant comparé ZEVALIN au rituximab chez 143 patients présentant un lymphome non Hodgkinien de bas grade ou folliculaire, en rechute ou réfractaire, ou à lymphocytes B transformés.

Critère principal : taux de réponse globale (TGR) incluant réponse complète et réponse partielle

Critères secondaires : durée de la réponse, délai jusqu'à progression, délai avant la nécessité d'un nouveau traitement, qualité de vie.

Le traitement évalué comportait :

- Une pré-perfusion de rituximab à J1 et J8 à la dose de 250 mg/m²
- Une perfusion de [¹¹¹In]² ZEVALIN (5 mCi de ¹¹¹In, 1,6 mg d'ibritumomab tiuxétan) i.v. en 10 mn à après l'injection de rituximab à J1
- Une perfusion de [⁹⁰Y] ZEVALIN à la dose de 0.4 mCi/kg i.v. 10 mn après l'injection de rituximab à J8

Le traitement de référence comportait :

une perfusion hebdomadaire de rituximab à la dose de 375 mg/m², répétée pendant 4 semaines.

L'évaluation des réponses a été réalisée par un comité indépendant (LEXCOR) constitué d'oncologues et de radiologues. Ces experts ont mesuré les lésions observées sur tous les scanners et ont évalué les informations cliniques afin de déterminer la réponse au traitement.

Les réponses ont été évaluées selon des critères LEXCOR déterminés avant les définitions élaborées par l'International Workshop NHL (IWRC), puis selon les critères définis par ce Workshop (IWRC).

Résultats :

73 patients ont été inclus dans le groupe [⁹⁰Y] ZEVALIN et 70 patients dans le groupe rituximab. (environ ¾ des patients de chaque bras présentaient un lymphome folliculaire).

Taux de réponse selon les critères du protocole (LEXCOR) et selon l'IWRC

	Réponse globale (complète et partielle)		Réponse complète	
	ZEVALIN n= 73	rituximab N=70	ZEVALIN n= 73	rituximab N=70
LEXCOR	53/73 (72,6%)	33/70 (47,1%)	13/73 (17,8%)	8/70 (11,4%)
IWRC	58/73 (79,5%)	39/70 (55,7%)	22/73 (30,1%)	11/70 (15,7%)

LEXCOR : évaluation par comité d'experts indépendants

IWCR : International Workshop Criteria Response

² Une perfusion de [¹¹¹In]² ZEVALIN a été utilisée pour la dosimétrie

Le taux de réponse globale du groupe ZEVALIN a été supérieur de 25% à celui du groupe rituximab de manière statistiquement significative.
Les résultats portant sur les critères secondaires (durée de la réponse, délai jusqu'à progression) n'ont pas différencié entre les deux traitements.

Etude 106-06.

Etude ouverte, non randomisée, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de ZEVALIN chez 57 patients présentant un lymphome non Hodgkinien à cellules B, réfractaire à un traitement antérieur par rituximab. Chaque patient était pris comme son propre témoin.

Les patients étaient considérés comme réfractaires si un précédent traitement par rituximab ne s'était pas traduit par une réponse complète ou partielle ou si le délai jusqu'à progression de la maladie avait été inférieur à 6 mois.

Critère principal : taux global de réponse tumorale (TGR)

Critères secondaires : délai jusqu'à progression de la maladie et durée de la réponse.

Traitement :

0,4 mCi/Kg de [90Y] ZEVALIN à J8 avec un maximum de 32 mCi en une perfusion unique administrée conjointement à 2 pré-perfusions de rituximab à la dose de 250 mg/m² à J1 et J8.

Résultats :

Sur les 57 patients traités, seuls 54 patients ont été évaluables pour l'efficacité : 3 patients ne présentaient pas de lymphome folliculaire.

Il n'a pas été observé de différence en termes de taux de réponse globale, entre le traitement par ZEVALIN (58,8%) et le dernier traitement par chimiothérapie (66,7%).

Parmi les 17 patients qui n'avaient pas répondu à la dernière chimiothérapie reçue, 8 patients ont répondu à ZEVALIN.

La durée médiane de réponse a été estimée (méthode Kaplan-Meier) à 7,7 mois (intervalle de confiance à 95% : 2,3-18,4). Le délai médian jusqu'à progression de la maladie a été estimé à 8,9 mois . Ces deux paramètres n'ont pas été évalués chez 16 des 32 patients répondeurs.

Etude 106-05

Etude de phase II, ayant évalué la tolérance et l'efficacité de ZEVALIN à dose réduite (0,3 mCi/Kg) de [⁹⁰Y] chez 30 patients présentant un lymphome à cellules B de bas grade ou folliculaire, avec une thrombopénie légère (numération plaquettaire comprise entre 100 000 et 149 000/mm³).

Critère principal : taux de réponse globale (TGR).

Critères secondaires : durée de la réponse, délai jusqu'à progression.

Traitement :

0,3 mCi/Kg de [⁹⁰Y] ZEVALIN à J8 avec un maximum de 32 mCi en une perfusion unique administrée conjointement à 2 pré-perfusions de rituximab à la dose de 250 mg/m² à J1 et J8.

A J1, après l'injection de rituximab, le patient recevait une dose de 5 mCi de [¹¹¹In] ZEVALIN pour dosimétrie.

Résultats :

Efficacité

Un total de 30 patients a été traité.

Le taux de réponse global observé a été de 66,7% et le taux de réponse complète de 33,3%.

La durée médiane de la réponse a été de plus de 11,8 mois (extrêmes : 4 – 17 mois).

Tolérance

Parmi les événements indésirables liés au traitement, une neutropénie et/ou une thrombopénie de grade III ou IV a été rapportée chez 26 des 30 patients.

3.2. Tolérance globale

Les données sur la tolérance générale de ZEVALIN ont été obtenues à partir d'une analyse en intention de traiter d'un sous-groupe de 211 patients inclus dans 4 des études cliniques (études 106-03, 106-04, 106-05 et 106-06). Deux cent dix (210) patients avaient reçu un traitement consistant en une administration de rituximab 250 mg/m² suivie d'une dose de 0,19 à 0,52 mCi/kg de [⁹⁰Y] ZEVALIN.

3.2.1 Evénements indésirables non hématologiques

Les événements indésirables non hématologiques attribuables au traitement les plus fréquemment observés ont été selon les études :

- asthénie (21,6 à 54,4%),
- nausées (21,6 à 35,1%),
- frissons (17,8 à 36,7%),
- fièvre (13,7 à 23,3%),

Les événements indésirables non hématologiques sévères (grades 3 et 4) ont été observés avec une fréquence variant de 10 à 13,7% selon les études, les infections de grade 3 (3,8%) et 4 (1,4%) ayant constitué les plus fréquents de ces événements.

Une infection a été observée chez 78 patients (37%) au cours de la période de traitement. Les infections les plus courantes ont été des infections non spécifiques, essentiellement des voies respiratoires supérieures (7,4% des patients), des infections urinaires d'origine bactérienne (5,4%) et une neutropénie fébrile (2,3% des patients).

La majorité des infections étaient des infections de grade 1 ou 2. Le grade 3 représentait 3,8% et le grade 4 1,4%.

3.2.2 Événements indésirables hématologiques :

Le traitement a été associé à une toxicité hématologique significative dont les nadirs médians pour les plaquettes et les polynucléaires se situaient 60 jours après le début du traitement. Dans la majorité des cas, cette toxicité s'est révélée réversible.

Le délai médian de récupération des neutropénies a été de 8 jours pour le grade 3 et de 14 jours pour le grade 4, celui des thrombopénies de 13 jours pour le grade 3 et de 21 jours pour le grade 4.

3.2.3 Autres

Des anticorps humains anti-souris (HAMA)³ ont été retrouvés chez 3 patients (1,4%) au cours de la période de traitement. A noter que chez 2 (1%) des ces patients, ces anticorps pré-existaient au traitement par [⁹⁰Y] ZEVALIN. Un patient, avec HAMA pré-existants, a contracté une infection de grade 1 pendant l'étude.

Cinq patients sur 211 ont présenté un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aiguë myéloïde.

Tous ces patients avaient bénéficié d'un traitement antérieur par agents alkylants pour lesquels la possibilité d'un lien de cause à effet a été rapportée dans la littérature.

3.3. Conclusion

Le taux de réponse globale (critère principal) observé sous ZEVALIN a été supérieur (79,5% selon IWCR) à celui observé sous rituximab (55,7%) avec un gain supplémentaire de 24% ($p = 0,002$).

La durée de la réponse et le délai jusqu'à progression de la maladie n'ont pas été différents entre les deux traitements.

Chez les patients atteints de lymphome à cellules B de bas grade ou folliculaire, avec une thrombopénie légère (numération plaquettaire comprise entre 100 000 et 149 000/mm³), ZEVALIN administré à dose réduite de 25%, a montré un taux de réponse globale du même ordre de grandeur que celui observé lors des études 106-04 et 106-06) et une incidence plus élevée d'hématotoxicité (neutropénie et /ou thrombopénie).

³ L'ibritumomab étant un anticorps monoclonal fabriqué par une culture de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) génétiquement modifiées

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le lymphome non-hodgkinien de type folliculaire engage le pronostic vital ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
Il s'agit d'un traitement de rattrapage à visée curative ;
Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (radiothérapie ; greffe de cellules souches hématopoï étiques);

Le service médical rendu par ZEVALIN dans le traitement du lymphome non-hodgkinien à cellules B CD20 positif, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ZEVALIN apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité chez les patients en échec au rituximab seul.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement initial des lymphomes non-hodgkinien de type folliculaire n'est pas standardisé. L'abstention thérapeutique peut être envisagée notamment dans les formes non symptomatiques ou avec une faible masse tumorale.

Dans les formes localisées, une radiothérapie seule peut être utilisée. Les stades avancés sont traités par une monothérapie par agent alkylant ou par des combinaisons de cytotoxiques (associés ou non à l'interféron alfa).

En cas de rechute, un changement de cytotoxique est envisagé et peut à nouveau amener une rémission.

La résistance au traitement augmente au fil des rechutes et dans ce cadre, ZEVALIN représente un traitement de recours chez les patients en rechute ou réfractaires après traitement par rituximab.

4.4. Population cible

En 2000, l'incidence du lymphome non hodgkinien (LNH) a été de 9900 cas en France (rapport de la Commission d'orientation sur le cancer 2003).

Les Lymphomes folliculaires représentent près de 25% des LNH soit environ 2500 cas.

Le nombre de patients atteints de LNH indolents de type folliculaire en échec au rituximab est estimé à partir des données et hypothèses suivantes :

- un traitement est instauré dans la moitié des cas (avis d'experts)
- le taux de rechute après un traitement initial est estimé à 70% des cas
- un échec au traitement de deuxième intention par rituximab est constaté dans la moitié des cas (dans les essais cliniques de ZEVALIN et de MABTHERA, le taux d'échec au rituximab a été de 44% à 52%)

En conséquence, le nombre de patients atteints de LNH indolents de type folliculaire en échec au rituximab sur une année serait de l'ordre de 500 cas.

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.