



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1 décembre 2010

CEPLENE 0,5mg/0,5 ml, solution injectable
Boîte de 14 flacons (CIP 577805 2)

MEDA PHARMA

dichlorhydrate d'histamine

Code ATC L03AX14.

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Statut médicament orphelin (11 avril 2005)

Date de l'AMM « sous circonstances exceptionnelles » (centralisée) : 7 octobre 2008

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne des médicaments (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire le présent RCP sera mis à jour.

Motif de la demande : inscription Collectivités

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

dichlorhydrate d'histamine

1.2. Originalité

Il s'agit d'un premier immunostimulant à base d'histamine indiqué dans la leucémie aiguë myéloïde.

1.3. Indication

« Le traitement d'entretien par Ceplene est indiqué chez les patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë en première rémission, traités simultanément par l'interleukine-2 (IL-2).

L'efficacité de Ceplene n'a pas été totalement démontrée chez les patients âgés de plus de 60 ans. »

1.4. Posologie

« Le traitement d'entretien par Ceplene doit être administré à la fin du traitement de consolidation chez les patients traités simultanément par l'IL-2, sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la leucémie myéloïde aiguë.

Pour les instructions de dosage pour Ceplene en association avec l'IL-2, voir la posologie ci-dessous.

L'IL-2 est administrée deux fois par jour par injection sous-cutanée 1 à 3 minutes avant l'administration de Ceplene; chaque dose d'IL-2 est de 16 400 UI/kg.

Ceplene 0,5 ml de solution suffit pour une seule dose.

Ceplene est administré 1 à 3 minutes après chaque injection d'IL-2. Chaque dose de 0,5 mg de Ceplene est injectée lentement, en 5 à 15 minutes.

Cycles de traitement Ceplene et l'IL-2 sont administrés en 10 cycles de traitement : chaque cycle consiste en une période de traitement de 21 jours (3 semaines), suivie d'une période de trois ou six semaines sans traitement.

Pour les cycles 1 à 3, chaque cycle comprend 3 semaines de traitement suivies de trois semaines sans traitement. Pour les cycles 4 à 10, chaque cycle comprend 3 semaines de traitement suivies de six semaines sans traitement.

La posologie recommandée est présentée dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1: Pour les cycles de traitement 1 à 3 par CEPLENE et l'IL-2

Semaine numéro* (s.):			Traitement*
Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	IL-2 16 400 UI/kg suivies de 0,5 ml de Ceplene. Deux fois par jour.
s.1 à s.3 (jours 1-21)	s.7 à s.9 (jours 1-21)	s.13 à s.15 (jours 1-21)	
s.4 à s.6	s.10 à s.12	s.16 à s.18	Période sans traitement (3 semaines)

*Voir « modification des doses » pour les dispositions de modification de la dose et du rythme d'administration

Tableau 2: Pour les cycles de traitement 4 à 10 par CEPLENE et l'IL-2, posologie identique à celle du Tableau 1 ci-dessus, sauf en ce qui concerne le nombre de cycles et la durée des périodes de repos

Semaine numéro* (s.):							Traitement*
Cycles							
4	5	6	7	8	9	10	IL-2 16 400 UI/kg suivies de 0,5 mg de Ceplene. Deux fois par jour.
s.19 à s.21	s.28 à s.30	s.37 à s.39	s.46 à s.48	s.55- à s.57	s.64 à s.66	s.73 à s.75	
s.22 à s.27	s.31 à s.36	s.40 à s.45	s.49 à s.54	s.58 à s.63	s.67 à s.72	s.76 à s.81	Période sans traitement (6 semaines)

*Voir « modification des doses » pour les dispositions de modification de la dose et du rythme d'administration.»

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

L Agents antinéoplasiques et immunostimulants
L03 Immunostimulants
L03A Immunostimulants
L03AX Autres immunostimulants
L03AX14 Dichlorhydrate d'histamine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison
Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte une étude exploratoire de phase II non comparative et une étude comparative de phase III INT-0133. Seuls les résultats de l'étude pivot de phase III sont analysés ci-après.

3.1. Efficacité

Etude MP-MA-201¹

Etude de phase III ouverte randomisée ayant comparé un traitement par CEPLÉNE associé à l'interleukine-2 (IL-2) versus l'absence de traitement chez 320 patients atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rémission complète après un traitement de consolidation.

Groupe traité :

Association d'IL2 recombinante (PROLEUKIN, 16400 UI/kg, soit 1 µg/kg, à raison de 2 injections sous-cutanées par jour) et de CEPLÉNE (0,5 mg, 2 injections sous-cutanées par jour) ; l'IL2 était injectée 1 à 3 minutes avant le CEPLÉNE administré en injection lente (5 à 15 minutes).

Les traitements étaient administrés à domicile durant 10 cycles de 3 semaines, soit approximativement 18 mois, ou jusqu'à la survenue d'une rechute ou du décès.

Les 3 premiers cycles thérapeutiques étaient séparés par un intervalle libre de 3 semaines et les suivants par un intervalle libre de 6 semaines.

Critère de jugement principal : survie sans récurrence.

La durée de survie sans récurrence était définie comme le délai écoulé entre la date de randomisation et la date de survenue d'une récurrence ou du décès, quelle qu'en soit la cause.

La notion de récurrence était définie par un taux de blastes de 5% ou plus au niveau de la moelle osseuse, non secondaire au processus de régénération après une thérapie myélo-suppressive, ou apparition d'une leucémie extra-médullaire.

Critères secondaires :

- proportion de patients de chaque groupe présentant une récurrence à 12, 18, 24, 36 et 48 mois ;
- survie globale définie par le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause ;
- qualité de vie évaluée par le questionnaire EORTC QLQ-C30
- tolérance

¹ Brune M, Castaigne S, Catalano J, Gehlsen K, Ho AD, Hofmann WK et al. Improved leukemia-free survival after postconsolidation immunotherapy with histamine dihydrochloride and interleukin-2 in acute myeloid leukemia: results of a randomized phase 3 trial. Blood 2006; 108(1):88-96.

Résultats :

L'âge moyen des patients était de 55 ans et environ 60% avaient un âge $\leq$ à 60 ans.

Tous les patients avaient un état général conservé.

A l'issue du traitement de consolidation 81,6% des patients inclus étaient en première rémission complète « CR1 » (patients non prétraités) et 18,4% étaient en rémission complète obtenue après une ou plusieurs rechutes « CR1+ ».

Dans la population totale de l'étude, la médiane de survie sans récurrence (critère principal) a été de 324 jours dans le groupe CEPLNE associé à IL-2 versus 264 jours dans le groupe non traité, soit un gain absolu de 2 mois ($p=0,008$ pour le test log-rank stratifié).

Le pourcentage de survivants sans récurrence à 3 ans a été

- pour l'ensemble des inclus de 34,0% dans le groupe CEPLNE/ IL-2 versus 24,7% dans le groupe non traité, $p = 0,06$.
- dans le sous-groupe CR1 retenu par l'AMM, de 40% dans le groupe CEPLNE/ IL-2 versus 26% dans le groupe non traité ($p=0,02$). Le gain absolu en médiane de survie sans récurrence correspond à 5,7 mois.
- dans le sous-groupe CR1+, de 15% dans le groupe CEPLNE/IL-2 versus 10% dans le groupe non traité, NS.

Tableau 1 : Proportion de patients en CR1 survivant sans récurrence

	CEPLNE + IL2 (n=129)	Témoins (n=132)	p
Inclusion	100%	100%	
6 mois	72,1%	66.7%	0.34
12 mois	52.5%	43.9%	0.17
18 mois	47.8%	36.2%	0.06
24 mois	44.7%	31.6%	0.03
36 mois	39.9%	26.2%	0.02

La survie globale n'a pas différé entre les deux groupes : la proportion de patients survivants à 3 ans a été de 48% dans le groupe traité versus 45% dans le groupe non traité, NS.

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

Analyse selon les facteurs pronostiques :

Une méthode post-hoc utilisant un niveau de significativité de 0,1 pour la sélection des variables confondantes a été mise en œuvre, le modèle pré-spécifié ayant échoué à mettre en évidence des interactions avec un seuil de 0,05.

L'analyse multivariée selon le modèle de Cox suggère une influence pronostique de l'âge, du sexe, et du sous-type de leucémie.

Tableau 2 : Analyse selon le modèle de Cox pour la survie sans récurrence

Variable	Estimation	Erreur standard	Risque relatif	IC 95%	p
Traitement (Actif / Témoin)	0.364	0.137	1,44	(1.10, 1.88)	0.0079
Age (≤ 60 / > 60 ans)	0.377	0.149	1,458	(1.09, 1.95)	0.01
Caryotype favorable (oui / non)	0.162	0.288	1,2	(0.67, 2.07)	0.57
Caryotype intermédiaire (oui/non)	-0.018	0.165	1	(0.71, 1.36)	0.91
Caryotype défavorable (oui/non)	0.406	0.23	1,5	(0.96, 2.36)	0.08
Sexe (H / F)	-0.300	0.143	0,7	(0.56, 0.98)	0.04
Sous-type LAM M0/M1/M5/M6/M7 (oui/non)	-0.306	0.269	0,7	(0.44, 1.25)	0.26
Sous-type LAM M2/M3/M4 (oui/non)	-0.583	0.266	0,6	(0.33, 0.94)	0.03
Délai entre rémission et randomisation (≤ 6 / > 6 mois)	-0.310	0.177	0,7	(0.52, 1.04)	0.08

La survie sans récurrence a été supérieure dans le groupe traité pour les patients âgés de 60 ans et moins (543 jours vs 290 jours, n=195) mais pas pour les patients de plus de 60 ans (268 jours vs 237 jours, n=125).

Le sexe féminin (581 jours vs 295 jours, n=148) et le type de LAM [M2, M3 ou M4] (424 vs 295, n=181) sont des facteurs prédictifs de succès.

Dans l'essai MP-MA-201, le seul résultat valide au plan méthodologique est celui obtenu sur le critère principal (survie sans récurrence) par l'utilisation du test du log-rank stratifié.

Les autres analyses sont de nature exploratoire (en particulier celles portant sur d'autres critères de jugement), ou des analyses de sensibilité (en particulier celles portant sur le critère principal mais utilisant d'autres techniques statistiques, i.e. modèle de Cox incluant des variables d'ajustement).

3.2. Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 30% des patients dont 11% étaient liés au traitement. La fréquence des événements indésirables graves a été comparable dans les deux groupes (18% pour les patients traités vs 19% pour les témoins). Des événements indésirables de grades 3-4 ont été notés chez 50,3% des patients du groupe traité versus 34,6% dans le groupe non traité. Ces événements ont été principalement une thrombocytopénie (17% vs 10% dans le groupe non traité) et des céphalées (6% vs 0% dans le groupe non traité).

Les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe traité ont été des flushes (84% vs 0%), des céphalées (56% vs 14%), une fatigue (42% vs 17%), une fièvre (39% vs 17%), des réactions au point d'injection notamment un granulome (45%) et un érythème (35%).

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de CEPLINE ont été évaluées dans une étude de phase III ouverte randomisée ayant comparé un traitement par CEPLINE associé à l'interleukine-2 (IL-2) versus l'absence de traitement chez 320 patients atteints d'une leucémie aiguë (LAM) en rémission complète après un traitement de consolidation.

L'âge moyen des patients était de 55 ans et environ 60% d'entre eux avaient un âge $\leq$ à 60 ans.

A l'inclusion 81,6% des patients étaient en première rémission complète « CR1 » (patients non prétraités) et 18,4% étaient en rémission complète obtenue après une ou plusieurs rechutes « CR1+ ».

Dans la population totale de l'étude, la médiane de survie sans récurrence (critère principal) a été de 324 jours dans le groupe CEPLINE/IL-2 versus 264 jours dans le groupe non traité, soit un gain absolu de 2 mois (p = 0,008).

Le pourcentage de survivants sans récurrence à 3 ans a été

- pour l'ensemble des inclus de 34,0% dans le groupe CEPLINE/IL-2 versus 24,7% dans le groupe non traité, p = 0,06.
- dans le sous-groupe CR1 retenu par l'AMM, de 40% dans le groupe CEPLINE/ IL-2 versus 26% dans le groupe non traité (p=0,02). Le gain absolu en médiane de survie sans récurrence correspond à 5,7 mois.
- dans le sous-groupe CR1+, de 15% dans le groupe CEPLINE/IL-2 versus 10% dans le groupe non traité, NS.

La survie globale n'a différé entre les deux groupes ni dans la population générale ni dans les sous-groupes.

La Commission souligne que le seul résultat valide au plan méthodologique est celui obtenu sur le critère principal (survie sans récurrence) par l'utilisation du test du log-rank stratifié. Les autres analyses sont de nature exploratoire ou des analyses de sensibilité.

En matière de tolérance, les bouffées vasomotrices, les céphalées et les réactions au site d'injection sont les effets indésirables les plus fréquents. La thrombocytopénie est l'événement indésirable grave le plus fréquent.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les leucémies aigües myéloïdes (LAM) constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale de précurseurs myéloïdes anormaux et une altération de l'hématopoïèse normale. Il s'agit d'une affection qui engage le pronostic vital. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative. Il s'agit d'un traitement d'entretien chez des patients ayant obtenu une première rémission après traitements d'induction/consolidation.

Intérêt de santé publique :

La leucémie aiguë myéloïde est une affection grave qui engage le pronostic vital. Cependant, compte tenu du nombre limité de patients qui pourrait bénéficier du traitement (âgés de moins de 60 ans, en première rémission et traités simultanément par IL-2), le fardeau est faible.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer est une priorité de santé publique inscrite dans la loi du 9 août 2004 et le plan cancer 2009-2013.

Au vu des données disponibles, l'impact de CEPLNE sur la morbidité (récidive) est faible et ne peut être attribué à CEPLNE seul. Par ailleurs, CEPLNE ne présente pas d'impact sur la mortalité (survie globale) ni sur la qualité de vie des patients. De plus, aucun impact de CEPLNE n'est attendu sur l'organisation des soins. CEPLNE ne répond donc pas au besoin de santé publique exprimé.

En conclusion, CEPLNE ne présente pas d'intérêt de santé publique attendu dans le traitement des patients adultes atteints de LAM en première rémission et traités simultanément par IL-2.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'association CEPLNE + IL2 est faible.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse ; l'alternative non médicamenteuse est l'allogreffe chez les patients éligibles ou une autogreffe.

Compte tenu des faiblesses méthodologiques de l'étude présentée (Cf chapitre efficacité) mais considérant d'une part l'absence d'alternative médicamenteuse et d'autre part l'effet observé par rapport à la prise en charge actuelle, la Commission de la transparence attribue un service médical rendu modéré à l'association CEPLNE + IL2.

4.2. Amélioration du service médical rendu

L'association CEPLNE + IL2 n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes, âgés de plus de 60 ans, atteints de leucémie aiguë myéloïde en première rémission. La Commission considère que cette association constitue un moyen thérapeutique utile.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{2 3}

Le traitement standard de la LAM chez l'adulte comporte habituellement un traitement d'induction suivi d'un traitement d'intensification. Le traitement d'induction associe une anthracycline (le plus souvent daunomycine) et la cytarabine à haute dose, avec ou sans 6-thioguanine. Ce traitement est répété toutes les 4 semaines jusqu'à rémission complète (RC)⁴ qui peut être obtenue chez 70-80% des patients.

² [http://hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009\(1\).doc](http://hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009(1).doc)

³ EPAR CEPLNE 2008

⁴ hémogramme :absence de blastes circulants, PN>1,10⁹/l, plaquettes>100.10⁹/l, frottis médullaire riche et comportant moins de 5% de cellules blastiques et pas de signes cliniques ou des symptômes de la maladie

Après la chimiothérapie d'induction, l'intensification (ou consolidation) vise à éradiquer toute présence microscopique de cellules leucémiques (le plus souvent par des cycles répétés d'aracytine à doses élevées). A l'exception des patients avec cytogénétique favorable [t(15;17), t(8;21) et inv(16)], une allogreffe doit être systématiquement discutée après une chimiothérapie de consolidation pour les patients de moins de 50 ans en RC, et disposant d'un donneur HLA identique familial. La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques en RC1 donne la meilleure efficacité anti-leucémique avec le taux de rechutes le plus faible, mais la mortalité liée à la procédure est plus importante qu'après autogreffe ou chimiothérapie intensive.

La majorité (75-80%) des patients n'ayant pas reçu d'allogreffe rechutent dans un délai médian d'environ un an après l'obtention d'une première rémission complète.

Lorsque l'allogreffe n'est pas une option, il n'y a pas de consensus d'experts vis-à-vis un traitement efficace pour le maintien de la rémission au-delà de l'achèvement de la chimiothérapie de consolidation.

L'association CEPLNE + IL2 est une nouvelle modalité thérapeutique dans le traitement d'entretien de la LAM pour les patients de moins de 60 ans, en première rémission complète et qui n'auront ni allogreffe ni autogreffe. La place de cette association dans la stratégie thérapeutique reste à déterminer.

4.4. Population cible

La population cible de CEPLNE + IL2 est constituée des patients atteints de LAM, en première rémission complète, non éligibles à une allogreffe et dont l'âge $\leq$ 60 ans.

Selon une enquête DATAMONITOR⁵ fournie par la firme, l'incidence de LAM en France en 2009 a été évaluée à 2 319 patients.

Parmi ceux-ci 47% seraient âgés de moins de 60 ans et 53% de plus de 60 ans.

Seuls 91% bénéficient de traitements d'induction en dessous de 60 ans et 66% au delà.

Les pourcentages de première rémission complète sont de 75 à 80%.

Parmi ceux-ci, environ 25% sont éligibles à une greffe de cellules souches en dessous de 60 ans, et 8% au delà.

Le traitement par CEPLNE + IL2 s'adresse aux patients de moins de 60 ans, dans la mesure où son efficacité est insuffisamment établie au delà de 60 ans. De ce fait, la population cible estimée serait de 500 à 600 nouveaux patients par an.

Actuellement, l'Intergroupe Français des leucémies aiguës myéloblastiques (Groupe ALFA et GOELAMS) recommande l'inclusion de tous les patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique dans un protocole prospectif qui, outre l'autogreffe et l'allogreffe, fait une large place aux nouvelles molécules de type anti-tyrosine kinase. Il est donc à prévoir que le nombre de patients auxquels l'association CEPLNE + IL2 sera proposée sera faible (250 à 300 patients par an selon les experts).

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 l'indication et à la posologie de l'AMM.

La Commission réévaluera le service médical rendu de l'association CEPLNE + IL2 à l'issue de la prochaine réévaluation de l'EMA.

⁵ DATAMONITOR – DMHC2499 – 09/2009