

AVIS DE LA COMMISSION

27 octobre 2004

LITAK 2 mg/ml, solution injectable
B/1 et B/5

LIPOMED

cladribine

Liste I

Prescription initiale hospitalière

(Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie)

Date de l'AMM : 14 avril 2004

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

cladribine

1.2. Originalité

Nouvelle formulation d'un principe actif connu, la cladribine (existant sous forme intraveineuse et déjà inscrite aux collectivités) permettant une utilisation par voie sous cutanée.

1.3. Indication

LITAK est indiqué dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes.

1.4. Posologie

Le traitement recommandé de la leucémie à tricholeucocytes consiste en une cure unique de LITAK administrée par injection sous-cutanée pendant 5 jours consécutifs à raison de 0,14 mg /kg de poids corporel/jour.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

L : antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01 : antinéoplasiques
L01B : Antimétabolites
L01BB : Analogues de la purine
L01BB04 cladribine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

cladribine (LEUSTATINE 1 mg/ml, solution pour perfusion)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

pentostatine (NIPENT 10 mg, lyophilisat pour usage parentéral)

interféron alfa (INTRONA ; ROFERON)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Trois études ont été présentées :

- Une étude de bioéquivalence cinétique entre la voie intraveineuse et la voie sous cutanée (Sonderegger et al 2000).
- L'étude SAAK 32/95 a inclus 74 patients atteints de leucémie à tricholeucocytes et a évalué un schéma posologique en une seule injection sous cutanée de 0,25 mg/kg qui ne correspond pas à la posologie retenue par l'AMM.
- L'étude SAAK 32/93 a inclus des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes traités par 0,14 mg/kg/jour en sous cutanée durant 5 jours.

Seule l'étude SAAK 32/93 est pertinente pour évaluer l'intérêt du produit dans l'indication et la posologie de l'AMM.

3.1. Efficacité

Etude SAAK 32/93

Etude de phase II, non comparative, ayant inclus 63 patients atteints de leucémie à tricholeucocytes nouvellement diagnostiquée ou prétraitée (splénectomie, interféron, pentostatine).

La cladribine a été administrée en cycle unique à la dose de 0,14 mg/kg/jour en sous cutanée durant 5 jours.

En cas d'échec du traitement, les patients pouvaient recevoir un maximum de deux cycles supplémentaires administrés de façon conventionnelle, c'est à dire 0,1 mg/kg/j en perfusion intraveineuse continue pendant 7 jours consécutifs.

Les objectifs de l'étude étaient l'évaluation de l'efficacité mesurée après un cycle de traitement par le taux de réponses, la durée de la rémission et le délai jusqu'à échec du traitement¹. Les autres objectifs de l'étude étaient l'évaluation de la tolérance et les modifications de l'immunophénotype des sous populations lymphocytaires pendant et après le traitement.

La réponse au traitement a été évaluée à la 4^{ème} semaine, à la 10^{ème} semaine puis tous les 6 mois selon les critères suivants :

Réponse complète (RC) : disparition de tout signe de la maladie : numération formule sanguine normale, absence de tricholeucocytes dans le sang et la moelle, disparition de toute masse tumorale palpable.

Réponse partielle (RP) : association des critères suivants : numération formule sanguine normale, tricholeucocytes $\leq$ 5% dans le sang et diminution $>$ 50% de l'infiltration de la moelle osseuse, diminution de $>$ 50% de toutes les masses tumorales palpables.

¹ Le délai jusqu'à échec du traitement était défini par le temps écoulé entre le début du traitement et l'un des événements suivants : progression/rechute de la maladie, second cancer ou décès.

Résultats

Sur les 63 patients inclus, un seul a été inéligible du fait d'un cancer du rein concomitant. Parmi les 62 patients évalués, 33 étaient naïfs et 29 étaient prétraités. Les résultats d'efficacité sont décrits dans le tableau suivant :

	Meilleure réponse observée au cours de l'étude	A 4 semaines	A 10 semaines	Après 10 semaines
RC	47 (76%)	7 (11%)	11 (18%)	46 (74%)
RP	13 (21%)	41 (66%)	38 (61%)	7 (11%)
Pas de réponse	1 (2%)	8 (13%)	2 (3%)	1 (2%)
Non évaluable	1 (2%)	6 (10%)	10 (16%)	8 (13%)
Progression après réponse	-	0	1 (2%)	0
Réponses objectives(RC+RP)	60 (97%)	48 (77%)	49 (79%)	53 (85%)

Le taux de réponses objectives (RC + RP) a été de 97% (60/62) dont 76% de réponses complètes.

Les réponses partielles ont été observées tôt, dans les 10 semaines après l'administration du traitement. La conversion vers une réponse complète pour certaines d'entre elles, est apparue lentement durant la période de suivi.

Le délai médian jusqu'à échec du traitement a été de 38 mois.

En analyse univariée, le délai jusqu'à échec du traitement a été plus court chez les patients non prétraités ($p=0,04$) et chez les patients présentant une hépatomégalie ($p=0,03$).

A 2 ans, 97% des patients étaient en vie et la survie estimée à 4 ans était de 92%.

Données de comparaison indirecte (EPAR p 26)

L'analyse poolée des données publiées sur l'utilisation de la cladribine intraveineuse (0,1 mg/kg/j pendant 7 jours) chez 1 754 patients, a montré que le taux de réponses objectives a été de 92% dont 68% de réponses complètes et un délai médian jusqu'à échec du traitement dépassant les 36 mois (Cheson, Sorenson et al. 1998 ; Estey, Kurzrock et al. 1994 ; Dann, Gillis et al. 1994 ; Piro, Ellison et al. 1994 ; Tallman, Hakimian et al. 1996 ; Hoffman, Janson et al. 1997 ; Lauria, Rondelli et al. 1997 ; Saven, Burian et al. 1998 ; Bastie, Cazals-Hatem et al. 1999 ; Jehn, Bartl et al. 1999 ; Robak, Blasinska-Morawiec et al. 1999 ; Zinzani, Magagnoli et al. 2000)

Dans une revue de la littérature regroupant une série de 54 publications et ayant porté sur 3 294 patients (54% des patients prétraités), le taux de réponses objectives sous cladribine intraveineuse a été de 93% dont 72% de réponses complètes.

La pentostatine avait montré un taux de réponses objectives de 63% - 92% dont 33% - 92% de réponses complètes (Jaiyesimi, Kantarjian et al 1993, Annino, Ferrari et al. 1994 ; Brogden and Sorkin 1993).

Les taux de réponses objectives observés avec interféron ont été de 78% - 100% dont 0- 40% de réponses complètes (Damasio, Bernasconi et al. 1987 ; Federico, Frassoldati et al. 1994 ; Jaiyesimi, Kantarjian et al 1993).

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents au cours de trois essais cliniques chez les 279 patients traités dans diverses indications et chez les 62 patients traités pour une leucémie à tricholeucocytes (LT) ont été la myélosuppression, en particulier une neutropénie sévère [41% (113/279), 98% (LT, 61/62)], une thrombopénie sévère [21% (58/279), 50% (LT, 31/62)], et une anémie sévère [14% (21/150), 55% (LT, 34/62)], ainsi qu'une immunodépression/lymphopénie sévère [63% (176/279), 50% (LT, 59/62)], des infections [39% (110/279), 58% (LT, 36/62)] et une fièvre (jusqu'à 64%).

3.3. Conclusion

A dose totale équivalente (0,7 mg/kg), le taux de réponses objectives (97%) sous cladribine administrée par voie sous cutanée pendant 5 jours a été comparable à celui rapporté dans la littérature pour la cladribine par voie intraveineuse (92% à 93%) durant 7 jours. Le délai médian jusqu'à échec du traitement a été de 38 mois pour une administration par voie sous cutanée et de 36 mois pour la voie veineuse. Globalement, le profil de tolérance a été caractérisé par une toxicité hématologique et des infections. Les autres effets indésirables, qualifiés de légers à modérés, ont été moins importants que ceux observés sous autres chimiothérapies.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La leucémie à tricholeucocytes provoque une splénomégalie, une fibrose de la moelle osseuse et une pancytopenie, responsables de complications infectieuses et hémorragiques qui font sa gravité ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Il s'agit d'un traitement à visée palliative ;

Il s'agit d'un traitement de première intention ;

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (splénectomie) ;

En termes de santé publique, malgré la gravité de cette maladie, le fardeau représenté par la leucémie à tricholeucocytes est faible compte tenu du très faible nombre de patients atteints.

Le besoin thérapeutique est couvert dans la mesure où le principe actif de LITAK existe déjà sous la forme d'administration par voie intraveineuse.

On ne dispose pas de données permettant de quantifier l'apport de LITAK en termes de morbi-mortalité et/ou de qualité de vie par rapport aux thérapeutiques existantes. La diminution du recours à l'hospitalisation grâce à l'utilisation de la voie sous cutanée ne peut être que minime compte tenu du nombre de patients concernés.

En conséquence et compte tenu des alternatives disponibles à ce jour, il n'y a pas d'impact de santé publique attendu pour la spécialité LITAK.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Par rapport à la cladribine administrée par voie intraveineuse (LEUSTATINE), LITAK apporte une ASMR mineure (niveau IV) pour l'amélioration de la qualité de vie par une diminution du recours à l'hospitalisation.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La mise en route d'un traitement concerne les formes symptomatiques de leucémie à tricholeucocytes (environ 85% des patients atteints). L'interféron induit des réponses partielles dans la majorité des cas avec un taux de réponses complètes faible.

La pentostatine et la cladribine constituent un traitement de choix de première ligne. Leur efficacité est plus importante que l'interféron en termes de rémissions complètes et de durée de réponses observées. Il n'y a pas eu de comparaison directes entre ces deux analogues de purines.

La splénectomie pratiquée avant l'introduction de l'interféron pour corriger l'hémogramme est devenue une indication d'exception, réservée aux patients réfractaires ou très pancytopeniques.

4.4. Population cible

L'incidence de la leucémie à tricholeucocytes serait comprise entre 4 et 5 nouveaux cas par million et par an dans les pays occidentaux².

La population cible de LITAK serait de 240 à 300 cas par an.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 100%

1. ² Bernstein, Newton et al. 1990 ; AU, Klasa et al. 1998 ; Krinstinsson, Vidarsson et al 2002. (EPAR)