



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 février 2006

KEPIVANCE 6,25 mg, poudre pour solution injectable
6 flacons en verre de 6,25 mg : 370 226-3

AMGEN EUROPE BV

palifermin

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière – prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Date de l'AMM : 25/10/2005

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Palifermin

1.2. Originalité

Kepivance est un facteur de croissance humain des kératinocytes (KGF) obtenu par génie génétique (rHuKGF) qui stimule la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales.

1.3. Indication

Kepivance est indiqué dans la réduction de l'incidence, de la durée et de la sévérité de la mucite (appelée aussi mucosite) buccale chez les patients atteints d'hémopathie maligne recevant un traitement myéloablatif associé à une incidence élevée de mucite sévère et nécessitant un support autologue par cellules souches hématopoïétiques.

1.4. Posologie

Le traitement par Kepivance doit être contrôlé par un médecin spécialisé dans les traitements anticancéreux.

Adulte

La posologie recommandée de Kepivance est de 60 microgrammes/kg/jour, administrés en bolus intraveineux pendant 3 jours consécutifs avant et après le traitement myéloablatif soit un total de 6 doses de palifermin (voir ci-dessous). En raison d'une faible tolérance locale, Kepivance ne doit pas être administré par voie sous-cutanée.

La solution reconstituée de Kepivance ne doit pas être laissée plus d'une heure à température ambiante et doit être conservée à l'abri de la lumière. Avant administration, contrôler visuellement la solution pour détecter une coloration ou une présence de particules, voir rubrique 6.6 du RCP.

Traitement pré-myéloablatif : les 3 premières doses doivent être administrées avant le traitement myéloablatif, la troisième dose devant être administrée 24 à 48 heures avant le traitement myéloablatif.

Traitement post-myéloablatif : les 3 dernières doses doivent être administrées après le traitement myéloablatif ; la première de ces 3 doses doit être administrée le même jour que l'injection de cellules souches hématopoïétiques mais après celle-ci, et au plus tôt 4 jours après la dernière administration de Kepivance en traitement pré-myéloablatif. Voir rubrique 4.4 du RCP.

Enfant et adolescent

La tolérance et l'efficacité de Kepivance n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Kepivance ne doit pas être utilisé chez l'enfant ou l'adolescent en l'absence de données complémentaires.

Insuffisance rénale

Un ajustement de doses n'est pas nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP).

Patient âgé

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies chez le patient âgé (voir rubrique 5.2 du RCP).

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

V : Divers
V03 : Tous les autres produits thérapeutiques
V03A : Tous les autres produits thérapeutiques
V03AF08 : Agents détoxifiants dans le traitement anticancéreux

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier de la firme a comporté :

- une étude de phase I (960189) chez des volontaires sains et des patients en cancérologie,
- une étude de phase II (980231),
- une étude pivot de phase III (20000162).

L'étude de phase I étant une étude de recherche de dose (paliers de doses : 5, 20, 40, 60 et 80 µg/kg/jour) ayant abouti à la posologie de 60 µg/kg/jour pendant 3 jours consécutifs avant et après le traitement myéloablatif validée par l'AMM, seules les études de phase II et III sont analysées ci-après.

3.1. Efficacité

Étude phase II (980231)

Etude de phase II randomisée, en double aveugle contre placebo, ayant évalué l'efficacité de KEPIVANCE dans la réduction de la sévérité des mucites chez les patients atteints d'hémopathie maligne traités par irradiation corporelle totale (TBI) et haute dose de chimiothérapie suivies d'un support autologue par cellules souches progénitrices.

KEPIVANCE a été administré en "pré post" (3 jours consécutifs avant le conditionnement et 3 jours consécutifs à partir de la fin de la réinjection des cellules souches), ou en "pré" (3 jours consécutifs avant le conditionnement).

Le critère principal a été la durée en jours d'une mucite de grade OMS 3 ou 4

Critères secondaires : incidence de la mucite sévère, durée de la mucite sévère (tous les grades de l'échelle OMS confondus), recours à l'utilisation d'antalgiques opioïdes, mesure de la douleur bucco-pharyngée rapportée par le patient, incidence et durée de la diarrhée, de la neutropénie fébrile, recours à l'antibiothérapie et au traitement antifongique, tolérance.

Résultats :

L'analyse de l'efficacité et la tolérance a porté sur 163 patients répartis en 2 groupes :

- le groupe 1 (protocole initial) suit le schéma d'administration de 7 doses de produit à l'étude et concerne 34 patients (11 placebo, 12 palifermin administration en pré et 11 en pré-post-traitement myéloablatif)

- le groupe 2 (suite à l'amendement du protocole) suit le schéma d'administration de 6 doses de produit à l'étude et concerne 129 patients :

- 40 patients dans le groupe placebo,
- 43 patients recevant KEPIVANCE en pré conditionnement pendant 3 jours consécutifs à la dose de 60µg/kg/jour,
- 46 patients recevant KEPIVANCE en pré post conditionnement pendant 3 jours consécutifs à la dose de 60µg/kg/jour.

Seuls seront rapportés les résultats concernant ce dernier groupe, puisqu'il correspond au schéma d'administration de l'AMM (6 doses).

Le nombre de patients recrutés a été basé sur l'hypothèse d'une réduction de 50% de la durée d'une mucite sévère (grade 3 ou 4). On attendait que, sans traitement, cette durée soit de 10 jours ($\pm 7,5$). Il fallait avoir 37 patients dans chaque groupe pour pouvoir détecter une telle différence avec un risque de 5%. Le nombre de patients ayant reçu 6 injections a été 129.

Pour ces patients, la durée de la mucite grade 3 ou 4 a été de 8,6 ($\pm 8,2$) jours dans le groupe placebo, de 5,2 ($\pm 6,1$) jours dans le groupe pré ($p=0,003$), et de 4,7 ($\pm 5,7$) jours dans le groupe pré post ($p=0,004$). Les différences ont été significatives entre placebo et KEPIVANCE, elles ont été comparables entre les deux modalités d'administration pré ou pré post.

Le pourcentage de patients atteints de mucite grade 3 ou 4 n'a pas été significativement différent entre les trois groupes (80% dans le groupe placebo, 72% dans le groupe pré et 67% dans le groupe pré post).

La fréquence des mucites de grade 4 a été diminuée par KEPIVANCE : 50% dans le groupe placebo, 33% dans le groupe pré ($p=0,029$), 26% dans le groupe pré post ($p=0,029$). En revanche, elles ont été comparables entre les deux modalités pré et pré post.

Un traitement antibiotique a été administré dans une proportion de patients similaire dans les trois groupes. Un traitement antifongique a été administré à moins de patients et moins longtemps dans les groupes pré ou pré post. Un traitement opiacé a été administré à 95% des patients du groupe témoin contre 80-81% des patients recevant KEPIVANCE.

Etude (20000162)

Etude publiée¹ de phase III, randomisée en double aveugle, ayant évalué l'efficacité de KEPIVANCE chez des patients atteints d'hémopathie maligne recevant un conditionnement par une chimiothérapie à haute dose (étoposide et cyclophosphamide) et une irradiation corporelle totale fractionnée (TBI)² suivi d'un support autologue par cellules souches progénitrices.

Les patients ont reçu soit 6 injections de KEPIVANCE (3 jours avant le conditionnement, puis 3 jours à partir du jour de la réinjection de cellules souches) à la dose de 60 $\mu\text{g/kg}$, soit un placebo. Du filgrastim a été administré également jusqu'à récupération du nombre de cellules granuleuses.

Le critère principal était la durée d'une mucite de grade 3 ou 4.

Critères secondaires : incidence, durée et sévérité des mucites, recours aux analgésiques morphiniques, conséquences cliniques liées à la survenue de la mucite rapportées par le patient tels que les douleurs bucco-pharyngées, tolérance.

¹ Spielberger R, Stiff P, Bensinger W et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. N Engl J Med 2004;351:2590-2598

² dose totale :12Gy

Résultats :

Les hémopathies malignes traitées ont été une majorité de lymphomes non hodgkiniens (près de 66%), environ 20% de lymphome de Hodgkin, quelques cas de myélome et quelques cas de leucémies en rémission.

L'étude devait inclure 105 patients dans chaque groupe pour observer une différence de 3,0 jours ($\pm 6,6$) au risque de 5%. 214 patients ont été randomisés, 107 par groupe, dont 212 (106 par groupe) ont reçu au moins une dose de KEPIVANCE. Un nombre similaire de patients (102 dans le groupe placebo, 103 dans le groupe KEPIVANCE) a reçu la totalité du traitement prévu ; 92% ont reçu un traitement antiviral.

L'incidence des mucites de grade 3 ou 4 a été réduite dans le groupe expérimental (63% contre 98%, $p < 0,001$), de même que leur durée (5,9 jours contre 10,6 jours ; $p < 0,001$)

Les mucites de grade 4 ont affecté 20% des patients sous KEPIVANCE contre 62% des patients du groupe contrôle ($p < 0,001$). Chez les patients atteints de mucite de grade 4, la durée moyenne de la mucite a été de 6,2 jours sous placebo et de 3,3 jours sous KEPIVANCE ($p < 0,004$).

La gêne à la déglutition a été plus faible sous KEPIVANCE sans qu'une différence statistique ne soit retrouvée. Un score permettant d'évaluer la douleur buccale a montré qu'elle était significativement plus basse dans le groupe expérimental (différence : -38%). Il a été observé sous KEPIVANCE une utilisation moins importante d'opiacés (dose cumulée moyenne en équivalent-morphine : 212 mg contre 535) de même que sa durée (7 jours contre 12 jours).

3.2. Tolérance

Dans l'étude de phase III, l'incidence des neutropénies fébriles a été plus faible dans le groupe expérimental (75% contre 92%).

L'EPAR a rassemblé les effets secondaires observés chez 409 patients traités par KEPIVANCE et 241 patients traités par placebo.

Les effets indésirables ont été plus nombreux sous KEPIVANCE (56% contre 29%). Les plus courants sont des rashes (23% contre 10%), des érythèmes (18% contre 4%) et des modifications de l'épaisseur et la coloration de la langue (13% contre 3%). Ces effets sont apparus 5 jours après la dernière injection et ont duré en moyenne 5 jours. Il n'est pas apparu de problème d'immunogénicité, quoique la surveillance de ce point de vue n'ait pas excédé trois mois.

La durée d'observation a été portée à près de 2 ans pour les patients atteints d'hémopathies, sans qu'un effet secondaire puisse être attribué à KEPIVANCE ; il a été demandé que les 650 patients (au total) traités jusqu'ici soient suivis jusqu'en 2015.

3.3. Conclusion

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo chez 212 patients atteints d'hémopathie maligne recevant un traitement myéloablatif par une chimiothérapie à haute dose (étoposide et cyclophosphamide) et une irradiation corporelle totale suivie d'un support autologue par cellules souches progénitrices, KEPIVANCE a réduit l'incidence des mucites de grade 3 ou 4 (63% contre 98%, $p < 0,001$), de même que leur durée (6 jours contre 9 jours, $p < 0,001$).

Les mucites de grade 4 ont affecté 20% des patients sous KEPIVANCE contre 60% des patients sous placebo.

Le traitement myéloablatif utilisé dans l'essai pivot (chimiothérapie par étoposide et cyclophosphamide, TBI) est différent de celui utilisé en France où la TBI est moins employée que dans d'autres pays. Une polychimiothérapie BEAM, associant BCNU, étoposide, aracytine et melphalan est le conditionnement le plus courant, à l'exception du myélome où le melphalan est préféré. Or, la fréquence des mucites de grades 3 et 4 est de l'ordre de

95% lorsque le conditionnement comporte une TBI, de 50% lorsqu'on utilise du melphalan à hautes doses, et de 20% avec le BEAM (EPAR p52).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La mucite est une complication fréquente et potentiellement sévère des traitements anticancéreux par radiothérapie et par chimiothérapie. Elle est un des effets secondaires les plus difficilement supportés par les patients recevant un traitement intensif suivi de greffe médullaire.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important ;

Impact de Santé Publique Attendu

Les mucites sévères chez les patients atteints d'hémopathie maligne recevant un traitement myéloablatif sont des situations cliniques graves. Leur fréquence d'apparition est étroitement liée au mode de conditionnement. En termes de santé publique, le fardeau induit par ces situations cliniques, rares à l'échelle populationnelle, est faible.

Il existe un besoin de santé publique auquel KEPIVANCE devrait répondre partiellement.

Au vu des résultats de l'étude de phase III, l'impact théorique attendu sur la morbi-mortalité avec KEPIVANCE est modéré. Cependant, compte tenu du problème posé par la transposabilité des résultats des études à la pratique clinique française (type de conditionnement utilisé et fréquence des mucites engendrées), l'impact populationnel attendu sur la morbi-mortalité en conditions réelles d'utilisation de KEPIVANCE ne peut être que faible.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour KEPIVANCE. Cet intérêt est faible.

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

Cette spécialité est un médicament de première intention ;

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse reconnu ;

Le service médical rendu par KEPIVANCE est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

KEPIVANCE apporte une amélioration du service médical rendu modérée (de niveau III) dans la prise en charge des patients atteints d'une hémopathie maligne et recevant un traitement myéloablatif connu pour engendrer une incidence élevée de mucite sévère.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Il n'existe pas de stratégie communément admise pour prévenir et pour traiter ces mucites. L'examen de 52 essais randomisés dont les données ont pu être examinées par les auteurs de la méta-analyse Cochrane de 2003 montre (de façon inhabituelle pour des publications scientifiques) beaucoup d'essais négatifs. Des recommandations ont néanmoins été établies

par un groupe "mucites" de la société internationale d'oncologie buccale et de l'Association multinationale pour les traitements de support dans le cancer (Rubenstein 2004³).

Un programme strict d'hygiène buccale doit précéder et accompagner la chimiothérapie anti-cancéreuse (traitement des caries, de la plaque dentaire, etc.); le patient doit être éduqué à une technique correcte de brossage des dents; celui-ci nécessite une brosse souple et doit être interrompu au moment de la thrombopénie. Des bains de bouche avec un antiseptique et un antifongique (nystatine, fungizone) sont habituellement prescrits.

Parmi les moyens non médicamenteux, deux semblent avoir une certaine efficacité : le fait de sucer des glaçons, et l'utilisation de lasers de faible intensité qui ne sont disponibles que dans de rares centres.

L'accord n'est pas fait sur l'utilité de moyens médicamenteux tels que l'amifostine et le GM-CSF, dont la présomption d'efficacité repose sur peu d'essais avec peu de patients.

Le seul traitement médicamenteux qui fasse l'unanimité est l'utilisation de la morphine pour calmer la douleur. Le type de morphinique, la voie d'administration et la dose doivent être adaptés à chaque patient.

KEPIVANCE est le premier médicament ayant montré une efficacité significative par rapport au placebo dans la réduction de l'incidence, de la durée et de la sévérité de la mucite buccale chez les patients atteints d'hémopathie maligne recevant un traitement myéloablatif connu pour engendrer une incidence élevée de mucite sévère. Dans ce contexte, l'intérêt de KEPIVANCE réside principalement dans le cadre d'un traitement myéloablatif par mephalan du myélome.

4.4. Population cible

D'après le rapport d'activité de l'établissement français des greffes, 2 814 patients ont reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques après un traitement myéloablatif en 2004.

86,4% des patients ont reçu une greffe autologue dans le cadre de traitement d'hémopathies.

Compte tenu de l'absence de facteurs prédictifs de survenue d'une mucite sévère chez un patient donné, la population cible sera représentée par tous les patients atteints d'hémopathie maligne traités par chimiothérapie myéloablatif nécessitant un support autologue de cellules souches hématopoïétiques et susceptibles de présenter des mucites ulcéraives. Cette population cible est estimée à environ 2 400 cas par an.

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.

Compte tenu de la non transposabilité des résultats des études à la pratique clinique française (type de conditionnement utilisé et fréquence des mucites engendrées), la Commission de la Transparence demande qu'une étude soit réalisée, en conditions réelles d'utilisation en France, chez les patients traités par KEPIVANCE.

Cette étude aura pour objectif d'évaluer l'impact de KEPIVANCE en termes de santé publique.

A ce titre, il conviendra de décrire:

- les caractéristiques des patients (notamment la pathologie traitée).

³ Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer 2004;100(9 suppl):2026-2046.

- la prise en charge thérapeutique des patients, en particulier le traitement myéloablatif utilisé et les modalités de traitement par KEPIVANCE (posologie, durée et rythme d'administration).
- l'incidence, la durée et la gravité des mucites, ainsi que les morbidités associées dont les infections.

La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande.