



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 mai 2006

ZAVEDOS 5 mg, gélule
Flacon de 1 gélule (CIP : 365 749-1)

ZAVEDOS 10 mg, gélule
Flacon de 1 gélule (CIP : 365 751-6)

ZAVEDOS 25 mg, gélule
Flacon de 1 gélule (CIP : 365 748-5)

Laboratoire PFIZER HOLDING FRANCE

idarubicine (chlorhydrate d')

Liste I

Date de l'AMM : 28/10/1998

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (sortie de réserve hospitalière)

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

idarubicine (chlorhydrate d')

1.2. Indications

Leucémie aiguë myéloblastique, non hyperleucocytaire, identifiable dans la classification FAB, LAM3 exceptée, chez le sujet âgé de plus de 60 ans, dans les circonstances suivantes :

- chimiothérapie par voie intraveineuse et/ou hospitalisation prolongée contre-indiquées,
- risques liés à une aplasie prolongée estimés supérieurs aux bénéfices potentiels

1.3. Posologie

Deux schémas posologiques sont proposés :

- **schéma hebdomadaire :**

Traitements d'induction et de consolidation : la dose recommandée est de 20 mg/m² par semaine, pendant 4 semaines.

Traitement de rattrapage : chez les patients non répondeurs, la dose pourra être augmentée à 40 mg/m² par semaine, pendant 4 semaines.

- **schéma quotidien :**

La dose recommandée est de 30 mg/m² par jour, pendant 3 jours consécutifs, en monochimiothérapie ou entre 15 et 30 mg/m² par jour pendant 3 jours consécutifs, en association avec d'autres cytostatiques.

Ces schémas posologiques doivent être considérés en tenant compte de l'état hématologique du patient et des doses des autres cytotoxiques associés.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la dose doit être réduite (voir Mises en garde et précautions d'emploi du RCP).

Mode et voie d'administration

Afin d'éviter tout contact avec la peau, la prise des gélules s'effectue directement à partir du flacon.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

L	: ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L01	: ANTINEOPLASIQUES
L01D	: ANTIBIOTIQUES CYTOTOXIQUES ET APPARENTES
L01DB	: ANTHRACYCLINES ET APPARENTES
L01DB06	: Idarubicine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

ZAVEDOS est la seule spécialité administrée per os comportant une anthracycline, indiquée dans la leucémie aiguë myéloïde chez le sujet de plus de 60 ans ne pouvant recevoir une chimiothérapie par voie I.V.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les spécialités indiquées dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde à base de daunorubicine, cytarabine étoposide, amsacrine, cladribine, thioguanine et méthotrexate.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni 3 études cliniques, l'une ayant évalué l'efficacité de l'idarubicine par voie orale en monothérapie (étude pivot N°96 OIDA 90¹), les 2 autres ayant évalué celle de l'idarubicine en association (Jackson G.H. et al., 2004² et Ruutu T. et al. 1997³).

➤ Etude 96 OIDA 90 :

L'AMM de ZAVEDOS, gélule repose sur cette étude de phase II, non comparative, qui avait été fournie dans le dossier de demande d'inscription aux collectivités (avis de la commission du 3 février 1999).

Objectif de l'étude : cette étude avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de l'idarubicine administrée oralement dans le traitement des LAM non hyperleucocytaires chez les patients de plus de 60 ans présentant une contre-indication à la chimiothérapie par voie veineuse ou à une hospitalisation prolongée et chez qui les risques d'une aplasie prolongée étaient estimés supérieurs aux bénéfices potentiels.

Patients inclus : 51 patients de plus de 60 ans, avec un diagnostic de LAM (LAM3 exclues) *de novo* ou en première rechute dans les 12 mois suivant le traitement, une espérance de vie supérieure à 3 mois et au moins une contre-indication à la chimiothérapie.

Traitement :

Le protocole comportait 3 phases :

- Traitement d'induction :

Idarubicine à la dose de 20 mg/m²/semaine pendant 4 semaines à J1, J8, J15 et J22.

La réponse au traitement d'induction (critère de jugement principal) a été évaluée à J28.

¹ Bouabdallah R. et al. : A phase II trial of induction and consolidation therapy of acute myeloid leukemia with weekly oral idarubicin alone in poor risk elderly patients. *Leukemia*. 1999 Oct;13(10):1491-6.

² Jackson G.H. et al. : The use of an all oral chemotherapy (idarubicin and etoposide) in the treatment of acute myeloid leukaemia in the elderly: a report of toxicity and efficacy. *Leukemia*. 1997 Aug;11(8):1193-6.

³ Ruutu T. et al. : Oral treatment of acute myeloid leukaemia with etoposide, thioguanine, and idarubicin (ETI) in elderly patients: a prospective randomised comparison with intravenous cytarabine, idarubicin, and thioguanine in the second and third treatment cycle. *Eur J Haematol*. 2004 Jan;72(1):38-44.

Lors de l'évaluation du traitement d'induction à J28 :

Si rémission complète (RC), alors début du traitement de consolidation à J45

Si rémission partielle (RP), alors début du traitement de consolidation à J28

Si échec du traitement, alors début du traitement de rattrapage à J28

Si cytopénie à J28 mais blastes médullaires < 5%, alors nouvelle évaluation à J45 en suivant les mêmes critères de décision

- Traitement de consolidation :

Idarubicine à la dose de 20 mg/m²/semaine pendant 4 semaines.

- Traitement de rattrapage :

Idarubicine à la dose de 40 mg/m²/semaine pendant 4 semaines.

- Traitement d'entretien :

Le traitement de maintenance a été administré en cas de RP ou RC à 3 mois. Il a consisté en 6 cycles de 3 mois comprenant :

- 6 mercapto-purine à la dose de 2 mg/kg/j 4 jours par semaine pendant 2 mois par voie orale

- aracytine 1mg/kg/s en une injection par semaine pendant 2 mois

- idarubicine 20 mg/m² à J1 et J8 du 3^{ème} mois

Critère de jugement principal : obtention d'une rémission complète (RC) définie selon les critères de « Cancer and Leukemia groupe B » :

- numération médullaire : blastes < 5%

- numération formule sanguine normale : PNN $\geq 1,0 \times 10^9/L$, plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$, absence de transfusion sanguine

Critère de jugement secondaire : obtention d'une rémission partielle (RP) définie selon les critères de « Cancer and leukemia group B » :

- numération médullaire : $5\% \leq$ blastes < 30%

- numération formule sanguine normale : PNN $\geq 1,0 \times 10^9/L$, plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$, absence de transfusion sanguine

Résultats :

Tous les patients inclus (n = 51) ont reçu le traitement d'induction. Parmi eux, 37 patients ont reçu par la suite :

- soit un traitement de rattrapage (n = 30)
- soit un traitement de consolidation (n = 7)
- soit un traitement de rattrapage suivi d'un traitement de consolidation (n = 6).

Le traitement de maintenance a été administré à 11 patients.

L'analyse des résultats a été effectuée en ITT.

A J75, sur les 51 patients inclus dans l'étude :

- 12/51 (23,5%) ont eu une rémission complète (critère principal)
- 2/51 (4,0%) ont eu une rémission partielle
- 15/51 (29,5%) étaient en échec
- 19/51 (37,2%) étaient décédés.

Sur les 12 patients en rémission complète, 7 ont reçu un traitement de rattrapage.

➤ **Etude Jackson G.H.**

Cette étude, non comparative, a évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement oral associant l'idarubicine à l'étoposide dans le traitement de la LAM chez 28 patients de 55 ans, atteints de LAM, dont l'état général ne permettait pas un traitement intensif par voie I.V.

Les patients ont reçu 1 à 4 cycles de chimiothérapie *per os* comportant l'association idarubicine 30 mg/m² et étoposide 80 mg/m² une fois par jour pendant 3 jours consécutifs, les cycles étant espacés de 3 semaines. Les patients en rémission ont reçu un traitement de consolidation de 2 cycles supplémentaires, selon l'avis du médecin traitant.

Vingt cinq patients ont effectivement reçu le traitement (11 patients ont reçu 1 cycle, 8 ont reçu 2 cycles et 6 ont reçu 3 à 4 cycles de chimiothérapie). Sur l'ensemble des patients inclus, 9/28 (32%) ont eu une rémission complète

Commentaire : Cette étude non comparative étudiant l'efficacité de l'idarubicine en association ne permet pas d'apprécier la quantité d'effet de l'idarubicine.

➤ Etude Ruutu T.

Cette étude randomisée, ouverte, a comparé l'efficacité de l'association idarubicine - cytarabine - thioguanine par voie orale et I.V. en 2^{ème} et 3^{ème} cycles de chimiothérapie chez 92 patients de plus de 65 ans, atteints de LAM *de novo*, dont l'état ne permettait pas un traitement intensif par voie I.V..

Les patients ont tous reçu un premier cycle de 6 jours de l'association idarubicine – cytarabine par voie I.V.. Puis, les patients ont été randomisés pour recevoir 2 cycles de l'association orale d'étoposide - thioguanine - idarubicine (ETI, n=36) ou intra-veineuse de thioguanine - cytarabine - idarubicine (TAI, n=32). A près la phase de consolidation, les patients ont reçu un traitement de maintien jusqu'à rechute, progression ou jusqu'à 3 ans.

Après le second cycle de consolidation, 22/36 patients étaient en rémission dans le groupe ETI et 19/32 dans le groupe TAI. Une rémission était définie par : aucun signe clinique de leucémie, des cellules de la moelle osseuse normales avec <5% de cellules blastiques, des neutrophiles périphériques >1x10⁹/L et des plaquettes >100x10⁹/L.

La médiane de survie a été de 12 mois dans les 2 groupes. Le risque cumulatif de rechute à 2 ans n'a pas été significativement différent dans les groupes traités par ETI (67%) ou par TAI (72%).

Commentaire : cette étude a comparé deux protocoles I.V. et *per os* associant l'idarubicine à des principes actifs différents, ce qui ne permet pas d'apprécier la comparaison entre idarubicine *per os* ou par I.V..

3.2. Effets indésirables/Sécurité

L'administration de l'idarubicine aux doses thérapeutiques induit constamment une myélosuppression importante qui peut être responsable d'infections graves, voire fatales. Par conséquent, une surveillance hématologique sanguine et médullaire est nécessaire.

Comme avec d'autres agents anticancéreux altérant l'ADN, des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes ont été observées après traitements combinés incluant une antracycline.

Avec les agents inhibiteurs de la topoisomérase II, il a été rapporté une incidence plus élevée qu'attendue de leucémies secondaires se présentant comme des leucémies *de novo* LAM2, LAM3, LAM4. De telles formes peuvent avoir une courte période de latence (de 1 à 3 ans). Ces formes, accessibles à un traitement curatif, nécessitent un diagnostic précoce et un traitement adapté à visée curative.

Les effets indésirables non hématologiques sont principalement gastro-intestinaux avec de la diarrhée, des vomissements, des nausées et des mucites. Dans l'étude pivot, 10% des patients ont eu une toxicité gastro-intestinale des grades >3 dans la phase d'induction et 23% dans la phase de rattrapage.

Comme les autres anthracyclines, l'idarubicine expose les patients à un risque de toxicité cardiovasculaire immédiate ou tardive. La survenue de troubles cardiovasculaires pendant le traitement ou plusieurs semaines après l'arrêt nécessite un bilan préalable et des contrôles cardiologiques réguliers (cliniques, électriques et fonctionnels).

Le rapport périodique de pharmacovigilance pour la période du 1^{er} juin 1997 au 31 août 2002 n'a pas montré d'effets indésirables nouveaux par rapport à ceux mentionnés dans le RCP.

3.3. Conclusion

L'efficacité de l'idarubicine *per os* a été évaluée en monothérapie dans une seule étude, non comparative, chez 51 patients de plus de 60 ans atteints d'une LAM et dont l'état général ne permettait pas l'administration d'une chimiothérapie intensive par voie I.V.. Au terme de la phase de consolidation (3 mois de traitement), le taux de rémission complète a été de 23% et celui de rémission partielle de 4%.

Deux autres études versées au dossier ont évalué l'efficacité de l'idarubicine *per os* en association à d'autres cytotoxiques : l'une était non comparative, l'autre versus un protocole I.V. comportant l'idarubicine associée à d'autres cytotoxiques que ceux utilisés dans le protocole *per os*. Il est difficile, à partir de ces études, d'apprécier l'intérêt de l'idarubicine au sein de ces associations et l'intérêt de son administration *per os*.

On ne dispose pas de données comparant l'idarubicine *per os* à la cytarabine à faible dose en injection en sous-cutanée.

La toxicité hématologique de l'idarubicine est importante en raison de son effet myélosuppresseur puissant (aplasie médullaire, myélodysplasie, leucémie aiguë myéloïde), qui nécessite une surveillance hématologique. Les autres effets indésirables sont principalement gastro-intestinaux (grade 1 à 2 très majoritairement). Comme les autres anthracyclines, l'idarubicine peut entraîner une toxicité cardiaque immédiate ou tardive, ce qui nécessite une surveillance cardiaque des patients pendant et après le traitement.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Réévaluation du service médical rendu

Les leucémies aiguës myéloïdes sont des proliférations malignes des cellules souches hématopoïétiques avec blocage de maturation dont résultent :

- un syndrome tumoral avec accumulation de cellules blastiques dans la moelle et le sang et, éventuellement, infiltration d'autres organes.
- une insuffisance hématopoïétique ou de régénération des cellules sanguines tumorales, se traduisant par une anémie, des hémorragies spontanées, des infections spontanées ou aggravées sévères.

Largement prédominantes chez l'adulte, les leucémies aiguës myéloblastiques sont de pronostic constamment fatal avec une médiane de survie sans traitement de l'ordre de 2 mois.

Les leucémies aiguës myéloblastiques du sujet de plus de 60 ans sont difficiles à traiter et nécessitent souvent un traitement moins agressif que celles des sujets plus jeunes.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Intérêt de santé publique :

La leucémie aiguë myéloblastique non hyperleucocytaire qui correspond à l'indication de ZAVEDOS est une maladie grave. Toutefois, son fardeau de santé publique est faible du fait de sa rareté.

Compte tenu du pronostic actuel de la leucémie aiguë myéloblastique, il existe un besoin thérapeutique non couvert. Dans la sous-population des patients concernés, la spécialité ZAVEDOS devrait pouvoir apporter une réponse partielle à ce besoin.

Il est attendu un impact populationnel faible en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité ZAVEDOS. Cet intérêt est faible.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses.

Cette spécialité est un traitement de première intention des leucémies aiguës myéloblastiques chez le sujet de plus de 60 ans dans les situations suivantes :

- chimiothérapie par voie intraveineuse et/ou hospitalisation prolongée contre-indiquées,
- risques liés à une aplasie prolongée estimés supérieurs aux bénéfices potentiels.

Le service médical rendu par ZAVEDOS, gélule est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ZAVEDOS apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la prise en charge thérapeutique de la LAM du sujet de plus de 60 ans ne pouvant recevoir une chimiothérapie intensive.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le schéma général utilisé pour le traitement des LAM est :

- Le traitement d'induction : il vise à une rémission complète et repose sur l'association d'une anthracycline (idarubicine ou daunorubicine) à la cytarabine. A cette association standard peuvent être ajoutés d'autres médicaments comme l'étoposide et la mitoxantrone. Lorsque la réponse est partielle, le patient reçoit un traitement de rattrapage.
- Le traitement de post-induction : il est mis en œuvre après obtention d'une réponse complète. Celui-ci vise à éliminer la population blastique résiduelle. Après un traitement de consolidation de la réponse complète, toujours basé sur l'association anthracycline – cytarabine, plusieurs options sont possibles en fonction des facteurs pronostiques initiaux, de l'âge du patient, des anomalies cytogénétiques, de la réponse au traitement d'induction, de l'existence ou non d'un donneur HLA-compatible :
 - Le traitement d'entretien par chimiothérapie continue *per os* à base de méthotrexate et de 6-mercaptopurine est utilisé de préférence chez le sujet de plus de 60 ans (12 à 18 mois de traitement).
 - Le traitement d'intensification, reprenant les médicaments utilisés pour le traitement d'induction associés à la cytarabine à forte dose.
 - L'allogreffe (donneur HLA-compatible) ou l'autogreffe de moelle peut être envisagée chez les sujets de moins de 50 ans.

Un schéma mixte de chimiothérapie continue associée à des ré-inductions peut être proposé. De même, la greffe de moelle peut être associée à une chimiothérapie intensive.

Chez le sujet de plus de 60 ans ne pouvant recevoir une chimiothérapie intensive, un traitement symptomatique ou, si l'état du patient le permet, un traitement palliatif à domicile

sera mis en œuvre, visant à améliorer la qualité de vie du patient. En traitement palliatif, l'idarubicine orale en monothérapie est actuellement le traitement de choix, la cytarabine à faible dose en injection sous-cutanée peut être une alternative.

4.4. Population cible

La population cible est définie par les patients de plus de 60 ans atteints de leucémie aiguë myéloblastique, pour lesquels une chimiothérapie par voie intraveineuse est contre-indiquée.

Parmi les patients atteints de leucémie aiguë, environ 1 350 ont plus de 60 ans¹.

On considère qu'après 60 ans, en regard des pics d'incidence respectifs des LAL et LAM, 80% des patients atteints de leucémie aiguë sont des LAM soit environ 1 080 patients.

Sur ces 1 080 patients :

- 20% ne peuvent bénéficier d'aucun traitement à visée anti-cancéreuse du fait de la précarité de leur état général. Seul un traitement palliatif peut alors être instauré (avis d'experts).
- 40% sont dans un état de santé suffisamment satisfaisant pour recevoir une chimiothérapie anticancéreuse par voie intraveineuse (avis d'experts).
- 40% présentent un état de santé intermédiaire entre ces 2 options, c'est à dire susceptible de relever d'une chimiothérapie anticancéreuse *per os*.

Par conséquent, la population cible de ZAVEDOS, gélule devrait se situer entre 400 et 500 patients par année.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

¹ « Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 » InVS, octobre 2003