

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
03 décembre 2014

YTTRIGA, solution de précurseur radiopharmaceutique

B/1 flacon 3 ml (CIP : 34009 585 979 6 1)

B/1 flacon 10 ml (CIP : 34009 586 084 2 1)

Laboratoire ECKERT & ZIEGLER Radiopharma Gmb

DCI	yttrium (⁹⁰ Y)
Code ATC (année)	V10X (Autres produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« A utiliser uniquement pour le marquage de molécules vectrices spécialement développées et autorisées pour être marquées par ce radionucléide. Précurseur radiopharmaceutique – Ne pas administrer directement aux patients. »

SMR	Compte tenu du fait que : - YTTRIGA soit un précurseur radiopharmaceutique qui ne peut être évalué en dehors de son association à une molécule vectrice spécialement développée pour traiter une pathologie par radiothérapie vectorisée - il n'y a pas de donnée permettant d'évaluer cette association, la Commission considère que le service médical rendu par YTTRIGA ne peut pas être évalué.
ASMR	En l'état actuel des données et en l'absence d'étude comparative YTTRIGA/molécule vectrice versus YTRACIS/molécule vectrice, l'amélioration du service médical rendu d'YTTRIGA par rapport à YTRACIS ne peut pas être évaluée.
Place dans la stratégie thérapeutique	La place dans la stratégie thérapeutique dépend de la molécule vectrice utilisée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	19/01/2006 (procédure centralisée)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I, Médicament réservé à l'usage hospitalier.	
Classification ATC	2014 V V10 V10X	Divers Produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique Divers produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité YTTRIGA, solution de précurseur radiopharmaceutique (le chlorure d'yttrium (^{90}Y) décroît par émission de rayonnement bêta en zirconium (^{90}Zr) stable), sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le chlorure d'yttrium (^{90}Y), principe actif d'YTTRIGA, est un médicament radiopharmaceutique utilisé pour le radiomarquage in vitro de molécules vectrices spécialement développées pour une utilisation en radio-immunothérapie. Le ZEVALIN, anticorps monoclonal murin anti-CD20 (ibritumomab tiuxétan) marqué à l'yttrium-90 et indiqué dans le traitement du lymphome B, est l'unique spécialité radiomarkée au chlorure d'yttrium ayant été évaluée jusqu'à présent.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« A utiliser uniquement pour le marquage de molécules vectrices spécialement développées et autorisées pour être marquées par ce radionucléide.

Précurseur radiopharmaceutique – Ne pas administrer directement aux patients. »

04 POSOLOGIE

« La quantité d'YTTRIGA nécessaire au radiomarquage ainsi que la quantité du médicament marqué à l'yttrium (^{90}Y) qui est ensuite administrée, dépendent du médicament à radiomarquer et du traitement envisagé. Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit ou à la notice du médicament à radiomarquer. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La radiothérapie vectorisée consiste à détruire des tumeurs en apportant une sonde moléculaire radioactive à leur proximité immédiate. Un médicament radiopharmaceutique est administré au patient, comme un peptide (radiopeptide thérapie) ou un anticorps (radio-immunothérapie), marqué par un radio-isotope. Le peptide ou l'anticorps va se diriger sélectivement vers les cellules tumorales, s'y fixer et les bombarder en émettant un rayonnement toxique.

On parle de radio-immunothérapie lorsque le vecteur est un anticorps, son principe est le suivant : un radio-isotope est fixé sur des anticorps spécifiques des antigènes tumoraux, ces anticorps sont injectés par voie intraveineuse, à un malade porteur d'une tumeur correspondante. La tumeur devient ainsi radioactive, en se désintégrant, les radio-isotopes vont irradier les cellules tumorales voisines et les détruire.

Cette technique a démontré son efficacité en hématologie dans le traitement du lymphome B. L'anticorps monoclonal murin anti-CD20 (ibritumomab tiuxétan) marqué à l'yttrium-90 (ZEVALIN) peut être utilisé en routine clinique dans le traitement des lymphomes folliculaires CD20 positifs chez les adultes réfractaires ou rechutant après traitement par rituximab, conduisant à des taux de réponse de l'ordre de 70 à 80 % avec 20 à 30 % de réponse complète (RC).

L'iode 131 est l'ancêtre des radio-isotopes dans le domaine de la médecine nucléaire. Il est toujours utilisé mais il tend à être remplacé par l'yttrium 90, émetteur bêta pur, qui ne nécessite pas le confinement des malades en chambre spécialement aménagée pour la radioprotection. Le rayonnement bêta moins (rayonnement particulaire dont la particule est un électron) a un parcours de quelques millimètres dans les tissus ; il est donc utilisé sous forme de médicament en radiothérapie vectorisée car il irradie fortement la tumeur à détruire.

Le besoin thérapeutique en terme de radiomarquage de molécules vectrices est couvert par l'utilisation d'YTRACIS, un autre produits à base d'yttrium (90Y) déjà disponible sur le marché (cf. Chapitre comparateurs).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
YTRACIS (chlorure d'yttrium) CIS Bio International	Autres produits de diagnostic : Divers	A utiliser uniquement pour le marquage de molécules vectrices spécialement développées et autorisées pour être marquées par ce radionucléide. Précurseur radiopharmaceutique – Ne pas administrer directement au patient.	23/07/2003	C'est l'association chlorure d'yttrium/molécule vectrice qui constitue l'entité thérapeutique. La Commission ne peut se prononcer sur le niveau de service médical rendu par la spécialité YTRACIS.	La Commission ne peut se prononcer sur le niveau d'amélioration du service médical rendu par le chlorure d'yttrium seul.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

► Conclusion

Seul le couple YTTRIGA/molécule vectrice peut être comparé à l'association entre YTRACIS et une même molécule vectrice.
YTTRIGA et YTRACIS ne peuvent être comparés seuls.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE
	OUI/NON Si non pourquoi
ESPAGNE	OUI

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelle étude clinique, YTTRIGA ne peut être administré seul au patient. Seule une étude clinique incluant le couple yttrium/molécule vectrice dans une pathologie donnée peut permettre une évaluation du médicament radiopharmaceutique en question.

Pour rappel, le 7 juillet 2004, la Commission de la transparence a évalué la spécialité ZEVALIN associant le chlorure d'yttrium à un anticorps monoclonal murin anti-CD20, l'ibritumomab tiuxétan. Deux études de phase III fournies par le laboratoire ont été analysées.

« - 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]¹ 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).

¹ Une perfusion de [111In]¹ ZEVALIN a été utilisée pour la dosimétrie

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

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 différé 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 évaluable 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. »

Les conclusions de la Commission ont été les suivantes :

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

08.2 Tolérance

8.2.1 Données fournies par le laboratoire

L'yttrium libre s'accumule dans les os et peut entraîner une toxicité médullaire.

Le laboratoire a fourni le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR), couvrant la période du 20 janvier 2010 au 19 janvier 2013. Au total 5203 ampoules ont été vendues, aucun signal particulier de tolérance n'est décrit.

8.2.2 Données issues du RCP

« Les effets indésirables possibles dus à l'injection intraveineuse d'un médicament marqué à l'yttrium (90Y) préparés par radiomarquage avec de l'YTTRIGA, dépendent spécifiquement du médicament utilisé. Ces informations sont fournies dans le résumé des caractéristiques du produit/notice du médicament à radiomarquer. Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit correspondre à la plus faible dose de radiations possible compatible avec le résultat thérapeutique escompté.

L'exposition aux rayonnements ionisants peut potentiellement induire des cancers et des mutations transmissibles héréditairement.

L'exposition aux rayonnements ionisants résultant de l'irradiation thérapeutique peut augmenter l'incidence des cancers ou des mutations. Dans tous les cas, il convient de s'assurer que les risques liés à l'irradiation sont inférieurs à ceux qu'entraîne la maladie. »

8.2.3 Données issues des études cliniques de ZEVALIN

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.

Événements 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%.

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.

Autres

Des anticorps humains anti-souris (HAMA) ont été retrouvés chez 3 patients (1,4%) au cours de la période de traitement. A noter que chez 2 (1%) de 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.

08.3 Résumé & discussion

Le laboratoire n'a pas fourni d'étude clinique. YTTRIGA est un précurseur radiopharmaceutique qui ne peut être évalué en dehors de son association à une molécule vectrice spécialement développée pour traiter une pathologie par radiothérapie vectorisée. La spécialité YTTRIGA ne peut être administrée seule au patient. Pour rappel, le 7 juillet 2004, la Commission de la transparence a évalué la spécialité ZEVALIN associant le chlorure d'yttrium à un anticorps monoclonal murin anti-CD20 l'ibritumomab tiuxétan, dans le traitement du lymphome non-hodgkinien à cellules B CD20 positif, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab (SMR Important, ASMR III). Enfin la spécialité YTRACIS, un autre précurseur radiopharmaceutique à base d'yttrium est agréée à l'usage des collectivités depuis 2003.

En termes de tolérance, l'yttrium libre s'accumule dans les os et peut entraîner une toxicité médullaire (des neutropénies de grade 3 et 4 ont été déclarées dans les études cliniques ayant évaluées la spécialité ZEVALIN). Néanmoins, l'évaluation de sa tolérance ne peut se faire que dans le cadre d'une association à une molécule vectrice, en traitement d'une pathologie donnée.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La place dans la stratégie thérapeutique dépend de la molécule vectrice utilisée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'affection traitée, et donc son caractère de gravité, dépend de la maladie visée par la molécule vectrice.
- ▶ L'entité thérapeutique, constituée par le couple YTTRIGA/molécule vectrice est un traitement à visée curative.
- ▶ L'efficacité et les effets indésirables sont ceux de l'entité thérapeutique, constituée par le couple chlorure d'yttrium/molécule vectrice.
- ▶ Il existe un autre précurseur radiopharmaceutique à base d'yttrium (YTRACIS).
- ▶ La place d'YTTRIGA dans la stratégie thérapeutique d'une maladie donnée dépend du couple YTTRIGA/molécule vectrice.

- ▶ Intérêt de santé publique : il dépend du couple YTTRIGA/molécule vectrice, par conséquent et en l'absence de données sur les critères de santé publique (mortalité, morbidité, qualité de vie), l'intérêt de santé publique attendu d'YTTRIGA ne peut être établi.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par YTTRIGA ne peut pas être évalué.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'état actuel des données et en l'absence d'étude comparative YTTRIGA/molécule vectrice versus YTRACIS/molécule vectrice, l'amélioration du service médical rendu d'YTTRIGA par rapport à YTRACIS ne peut pas être évaluée.

010.3 Population cible

La population cible dépend de la molécule vectrice utilisée.