

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 janvier 2015

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 29 octobre 2014
a fait l'objet d'une audition le 7 janvier 2015*

JAVLOR 25 mg, solution injectable pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 2 ml (bouchon en butyle élastomère gris) - CIP 396 428-2

Boîte de 10 flacons de 2 ml (bouchon en butyle élastomère gris) - CIP 575 739-2

Boîte de 1 flacon de 4 ml (bouchon en butyle élastomère gris) - CIP 396 429-9

Boîte de 10 flacons de 4 ml (bouchon en butyle élastomère gris) - CIP 575 740-0

Boîte de 1 flacon de 10 ml (bouchon en butyle élastomère gris) - CIP 396 430-

Boîte de 10 flacons de 10 ml (bouchon en butyle élastomère gris) - CIP 575 741-7

Boîte de 1 flacon de 2 ml (bouchon chlorobutyle élastomère noir) - CIP 396 431-3

Boîte de 10 flacons de 2 ml (bouchon chlorobutyle élastomère noir) - CIP 575 742-3

Boîte de 1 flacon de 4 ml (bouchon chlorobutyle élastomère noir) - CIP 396 433-6

Boîte de 10 flacons de 4 ml (bouchon chlorobutyle élastomère noir) - CIP 575 744-6

Boîte de 1 flacon de 10 ml (bouchon chlorobutyle élastomère noir) - CIP 396 434-2

Boîte de 10 flacons de 10 ml (bouchon chlorobutyle élastomère noir) - CIP 575 745-2

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

DCI	Vinflunine
Code ATC (2013)	L01CA05 (Vinca-alcaloïdes)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« JAVLOR est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine. L'efficacité et la tolérance de vinflunine n'ont pas été étudiées chez les patients avec un Performance Status (PS) $\geq$ 2. »

SMR	Le service médical rendu reste modéré.
ASMR	Les nouvelles données présentées fondées sur des données observationnelles de faible qualité méthodologique ne sont pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de la Commission. Par conséquent, JAVLOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine et dont le Performance Status (PS) ≤ 1 .
Place dans la stratégie thérapeutique	JAVLOR est un traitement de 2ème ligne du carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine chez des patients dont le Performance Status (PS) ≤ 1

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	21 septembre 2009 Rectificatifs : 20/12/2010 – 10/11/2011 – 26/06/2012 – 21/06/2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Classification ATC	2013 L : antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 : antinéoplasiques L01C: Alcaloïdes végétaux et dérivés naturels L01CA Vinca-alcaloïdes et analogues L01CA05 Vinflunine

02 CONTEXTE

En septembre 2009, JAVLOR (vinflunine) a obtenu une AMM centralisée pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine. L'efficacité et la tolérance de vinflunine n'ont pas été étudiées chez les patients avec un Performance Status (PS) ≥ 2 .

Dans son avis du 16 décembre 2009, la Commission de la transparence a conclu à :

- un service médical rendu modéré et à
- une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique.

Suite à son évaluation par la Commission de la transparence du 16 décembre 2009, JAVLOR a été inscrit sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, sur la liste des médicaments en rétrocession le 20 avril 2010 et sur la liste des médicaments en sus de la T2A, le 7 mai 2010.

Au regard la recommandation n°2010-25 du 18 novembre 2010 relative à la liste des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation, JAVLOR a été radié de la liste en sus le 1er mars 2012 compte-tenu du niveau d'ASMR V au motif que la spécialité « n'apportait aucune amélioration du service médical rendu au regard des alternatives thérapeutiques financées dans les tarifs des GHS » (lettre de la DGOS du 30 juillet 2012).

Le présent document repose sur l'analyse des nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire qui sollicite une réévaluation du service médical rendu et de l'amélioration du service médical rendu.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« JAVLOR est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine.

L'efficacité et la tolérance de vinflunine n'ont pas été étudiées chez les patients avec un Performance Status (PS) ≥ 2 . » »

04 POSOLOGIE

« La posologie recommandée est de 320 mg/m² de vinflunine administrée toutes les 3 semaines en perfusion intraveineuse de 20 minutes.

En cas de PS 1 (OMS/ECOG), ou de PS 0 avec antécédent d'irradiation pelvienne, le traitement doit être initié à la dose de 280 mg/m². Après le premier cycle, en l'absence de toute toxicité hématologique ayant entraîné un report de traitement ou une réduction de dose, la posologie sera augmentée à 320 mg/m² toutes les 3 semaines pour les cycles suivants. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

En France, le cancer de la vessie a représenté 11 965 nouveaux cas en 2012, dont 80 % chez l'homme et occupe la 5ème place en incidence et le 7ème rang des décès tous cancers confondus (InVs 2012). Cette pathologie constitue le second cancer urologique après celui de la prostate.

Les tumeurs de vessie sont le plus souvent des carcinomes urothéliaux (carcinome à cellules transitionnelles noté dans 90% des cas).

Le traitement de référence en première ligne des cancers urothéliaux au stade métastatique est fondé sur une chimiothérapie à base de sels de platine notamment le protocole M-VAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine). L'amélioration de la tolérance du M-VAC par l'utilisation du G-CSF (granulocyte/colony stimulating factor) a permis de proposer un nouveau schéma d'administration : le M-VAC-HD.

Les recommandations européennes de l'ESMO 2014 proposent en cas de progression tardive (> 12 mois un retraitement par une chimiothérapie à base de sels de platine ou en cas de progression précoce (< 12 mois) une des trois options : traitement par vinflunine ou un taxane ou bien l'inclusion dans un essai clinique. Quant aux recommandations européennes de l'EAU 2014 (european association of urology) et françaises du CCAFU 2013 (Comité de cancérologie de l'association française d'urologie), elles proposent un traitement par vinflunine ou bien l'inclusion dans un essai clinique.

Les recommandations américaines ne définissent aucun standard pour la seconde ligne et préconisent l'inclusion dans un essai clinique ou à défaut un traitement par un taxane ou par gemcitabine.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

JAVLOR dispose d'une indication en seconde ligne du traitement du cancer de la vessie chez des patients dont le Performance Status est de 0 ou de 1.

La gemcitabine dispose d'une indication AMM en association avec le cisplatine dans le traitement du cancer de la vessie localement avancé ou métastatique. Les recommandations actuelles la

préconisent en deuxième ligne en monothérapie ainsi que d'autres médicaments notamment le paclitaxel et le docétaxel.

Conclusion

Aucun médicament ne dispose d'une AMM en deuxième ligne de traitement. Néanmoins, d'autres médicaments notamment le paclitaxel, le docétaxel et la gemcitabine en monothérapie sont préconisés dans les recommandations.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours ou changement acté	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Algérie	OUI	Indication de l'AMM de l'UE
Allemagne	OUI	Idem
Argentine	OUI	Idem
Autriche	OUI	Idem
Brésil	OUI	Idem
Danemark	OUI	Idem
Espagne	OUI	Idem
Finlande	OUI	Idem
Grèce	OUI	Idem
Irlande	OUI	idem
Islande	OUI	Idem
Israël	NON	-
Italie	OUI	Indication de l'AMM
Liban	NON	-
Luxembourg	OUI	Indication de l'AMM
Norvège	OUI	Idem
Pays-Bas	NON	-
Pologne	NON	-
République Tchèque	OUI	Indication de l'AMM
Roumanie	Evaluation en cours	-
Royaume-Uni	NON	-
Suède	OUI	Indication de l'AMM
Etats Unis	Pas d'AMM octroyé à ce jour	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	16 décembre 2009
Indication	«JAVLOR est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine. L'efficacité et la tolérance de vinflunine n'ont pas été étudiées chez les patients avec un Performance Status (PS) > 2 »
SMR (libellé)	modéré
ASMR (libellé)	« JAVLOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique. »

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le seul essai clinique prospectif (essai pivot (L00070 IN 302 P1) disponible pour évaluer l'effet du traitement par la vinflunine (JAVLOR) été examiné par la Commission de la transparence dans son avis du 16 décembre 2009.

Les nouvelles données déposées par le laboratoire pour la réévaluation de l'ASMR sont trois études observationnelles :

- étude rétrospective CURVE,
- étude rétrospective Castellano et al,
- étude prospective Jonas 1.

09.1 Efficacité

A/ Rappel des données cliniques évaluées dans l'avis de la CT du 16 décembre 2009

Dans une étude pivot de phase III randomisée ouverte ayant inclus 370 patients atteints d'un carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique en échec à une chimiothérapie contenant du platine, JAVLOR associé au traitement symptomatique optimal a été comparé au traitement symptomatique optimal seul. Les patients inclus avaient un score de performance de 0 à 1.

Dans la population ITT, l'objectif principal de l'étude n'a pas été atteint : la médiane de survie globale a été de 6,9 mois (IC95% [5,7 - 8,0 mois]) dans le groupe JAVLOR versus 4,6 mois (IC95% [4,1 - 7,0 mois]) dans le groupe comparateur (RR= 0,88 ; IC95% [0,69 - 1,12], NS).

Deux autres types d'analyses ont été réalisés sur la survie globale. Selon une analyse multivariée prenant en compte les facteurs pronostiques prédéterminés (score de performance, envahissement viscéral, phosphatases alcalines, hémoglobine et irradiation pelvienne) le HR a été de 0,77 (IC95% [0,61 - 0,98], p = 0,036). Selon une analyse ayant concerné la population éligible (la population ITT excluant 13 patients ayant présenté une violation au protocole), le HR a été de 0,78 (IC95% [0,61 - 0,99], p = 0,040).

La survie sans progression a été de 3 mois dans le groupe JAVLOR plus traitement symptomatique optimal, versus 1,5 mois dans le groupe comparateur.

La qualité de vie n'a pas été différente entre les deux groupes.

Les principales toxicités associées au traitement par JAVLOR ont été d'ordre hématologique (50% de neutropénie de grades 3-4 et 20% de thrombopénie de grades 3-4) et neurologique (neuropathies périphériques sensibles observées chez 24% des patients).

B/ Nouvelles données déposées par le laboratoire

Etude observationnelle (étude CURVE) :

Etude observationnelle rétrospective réalisée en France consistant en un recueil de données historiques de patients traités par vinflunine (JAVLOR) pour un carcinome urothélial à cellules transitionnelles.

Le traitement devait avoir été débuté entre le 1er janvier et le 31 décembre 2011.

L'objectif principal de cette étude était de recueillir des données d'utilisation de la vinflunine chez les patients atteints de carcinome urothélial à cellules transitionnelles.

Les critères d'inclusion étaient :

- âge de 18 ans et plus ;
 - instauration d'une monothérapie par vinflunine pour un carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique, entre le 1er janvier et le 31 décembre 2011 ;
 - échec d'un traitement antérieur comportant un sel de platine.
- Il n'existait pas de critères de non-inclusion.

L'étude a été réalisée en France. Les centres sélectionnés devaient avoir commandé au moins la quantité minimale estimée nécessaire au traitement de 4 patients. Sur les 22 centres ayant accepté de participer, 20 ont inclus des patients.

Les 20 centres ayant inclus des patients dans l'étude CURVE étaient des centres de lutte contre le cancer (CLCC : 5 établissements soit 25%), des établissements privés (7 établissements : 35 %), des centres hospitaliers généraux (CHG : 3 établissements soit 15%) ou des centres hospitaliers universitaires (CHU : 5 établissements soit 25%).

Les critères de jugement étaient les données d'efficacité et de tolérance, sans hiérarchisation.

Résultats :

Tableau 1 : caractéristiques des patients

Effectif	N=134
Âge médian	65,3 ans [42,1; 88,2]
Performance status 0-1	96 patients (71,7%)
Etendue de la maladie avant le traitement par vinflunine	
Échappement local :	25 patients (18,7%)
Échappement ganglionnaire	51 patients (38,1%)
Échappement métastatique	101 patients (75,4%)
Antécédents thérapeutiques :	
- Chirurgie locale (RTU) ou générale :	112 patients (83,6%)
- Radiothérapie pelvienne :	26 patients (19,4%)
Chimiothérapie pour cancer de la vessie :	
- Avancé ou métastatique:	128 patients (95,5%)
- 1 seule ligne de CT:	93 patients (69,4%)
- 2 lignes de CT:	31 patients (23,1%)
- 3 lignes de CT:	4 patients (3%)

Durée du traitement:

La durée médiane de traitement a été de 3,1 mois [0,03; 15,21].

La dose initiale médiane était de 280 mg/m² allant de 120 (2 cas) à 320 mg/m². La dose initiale était autour de 280 mg/m² pour environ la moitié de l'effectif (54,5%).

Au total 18% de patients ont reçu la totalité des cycles prévus.

Traitements concomitants :

- 124/134 patients (92,5%) ont reçu une prophylaxie pour les nausées et vomissements ;
 - 117/134 patients (88,3%) ont reçu une prophylaxie contre la constipation ;
- 81/134 patients (60,4%) ont reçu des facteurs de croissance G-CSF.

Dans la population ITT (n=134), la médiane de survie globale a été de 8,18 mois [6,47; 9,39]. Le suivi médian des patients a été de 17,6 mois [15,3 ; 18,8].

La médiane de survie sans progression de la population a été de 4,2 mois [2,79; 4,82].

Une réponse objective a été notée chez 30 patients (22,4%) dont 7 (5,2%) ont présenté une réponse complète (RC).

Après le traitement par vinflunine, 46,3% des patients ont reçu une ligne supplémentaire de traitement (chimiothérapie ou thérapie ciblée), majoritairement 1 seule ligne (34,3%) et le plus souvent une chimiothérapie anticancéreuse (59 patients).

Après le traitement par vinflunine :

- 59 patients (44%) ont reçu une ligne supplémentaire de CT.
- 8 patients (6%), une thérapie ciblée.
- 96 patients (71,6%), des soins de support.

A noter que la dose initiale de vinflunine a été autour de 280 mg/m² pour environ la moitié de l'effectif (54,5%). Le RCP précise de débuter le traitement avec cette posologie réduite uniquement chez les patients avec antécédents d'irradiation pelvienne. Or ces patients ont représenté moins de 20% (19,4%) de la population de l'étude.

L'effectif total de patients traité par vinflunine dans les centres sélectionnés n'est pas renseigné, ce qui rend difficile l'examen de la transposabilité des données obtenues.

Etude observationnelle Castellano D et al,

Etude rétrospective réalisée en Espagne consistant en un recueil de données historiques de patients traités par vinflunine (JAVLOR) pour un carcinome urothélial à cellules transitionnelles entre décembre 2009 et juin 2013.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact d'un traitement par vinflunine en pratique réelle en termes de toxicité, taux de réponse, durée de la réponse, survie sans progression et survie globale chez un sous-groupe de patients atteints de carcinome urothélial à cellules transitionnelles métastatique dont la maladie a progressé après un seul traitement préalable à base de platine.

► Résultats :

Cent deux patients (102) atteints de carcinome urothélial à cellules transitionnelles métastatique et en échec d'un traitement préalable à base de platine ont été traités par vinflunine en 2^{nde} ligne de traitement.

L'âge médian était de 67 ans (45-83 ans) et la majorité des patients avait une tumeur primitive localisée dans la vessie (83,2 %).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients

Caractéristiques Total, N = 102 (%)	
Age, années (médiane)	
67	
Localisation de la tumeur primaire	
Vessie	84 (82,4%)
Bassinnet	11 (10,8%)
Urètre	4 (3,9%)
Prostate	1 (1,0%)
Urètre + Bassinnet	1 (1,0%)
Comorbidités	
Hypertension	50,5%
Diabète	20,7%
Altérations du métabolisme lipidique	14,4%
Antécédents cardiaques	7,8%
Pathologies pulmonaires	13,3%
Localisation des métastases à distance	
Ganglions rétropéritonéaux	58 (58,0%)
Poumon	29 (29,3%)
Os	20 (20,2%)
Foie	17 (17,2%)
ECOG PS au début du traitement par VFL	
0	31 (31,3%)

1	60 (60,6%)
2	8 (8,1%)
Traitement préalable à base de platine	
Cisplatine	47 (47%)
Carboplatine	52 (51%)
Paclitaxel/gemcitabine	2 (2%)
Non connu	1 (1%)

Un nombre médian de 4 cycles de vinflunine par patient a été administré (1-18 cycles). Après un suivi médian de 8,9 mois, 81 patients (79,4%) ont une progression de la maladie et 66 (64,7 %) sont décédés (toutes causes confondues). La survie sans progression a été de 3,9 mois (2,3-5,5) et la survie globale de 10 mois (7,3-12,8). La réponse a été évaluable chez 98 patients (96%). Deux patients (2%) ont atteint une réponse complète, 23 patients (22,5%) ont eu une réponse partielle et 42 patients (41,2 %) ont présenté une stabilité de la maladie. La durée médiane de la réponse pour ceux ayant atteint une réponse complète ou partielle était de 9,6 mois. Parmi les patients ayant un PS ECOG 0 ou 1, la médiane de survie sans progression a été de 3,1 mois et la médiane de survie globale de 7,0 mois.

L'effectif total de patients traité par vinflunine dans les centres sélectionnés n'est pas renseigné, ce qui rend difficile l'examen de la transposabilité des données obtenues.

ETUDE JONAS-1¹

L'objectif principal était d'évaluer la de l'étude non interventionnelle JONAS-1 était d'évaluer la tolérance de la vinflunine en vie réelle ainsi que les modalités d'utilisation (posologie, durée de traitement et traitements concomitants). L'évaluation de l'efficacité (réponse tumorale et survie globale) était un critère secondaire.

Les données ont été collectées prospectivement sur 77 patients atteints d'un carcinome urothélial à cellules transitionnelles métastatique traités par vinflunine entre août 2010 et septembre 2011 dans 39 hôpitaux ou unités ambulatoires en Allemagne.

Résultats :

L'âge médian était de 67 ans (39-80 ans) et la grande majorité des patients (81,1%) était de sexe masculin.

Un score ECOG-PS 0 a été noté chez 45,5% des patients et un score de 1 chez 54,5%.

¹ Retz M., De Geeter P., Goebell P., Hegele A. et al. Vinflunine in routine clinical practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma – data from a prospective, multicenter experience.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients et facteurs pronostiques

	Total	Dose initiale 320 mg/m ²	Dose initiale ≥ 280 mg/m ²
	n = 77	n = 37	n = 40*
Femme	14 (18,2%)	6 (16,2%)	8 (20,0%)
Homme	63 (81,1%)	31 (83,3%)	32 (80,0%)
Age médian en années	67 (39-80)	66 (39-77)	70 (51-80)
≥ 70 ans	32 (41,6%)	12 (32,4%)	20 (50,0%)
ECOG-PS			
0	35 (45,5%)	18 (48,6%)	17 (42,5%)
1	42 (54,5%)	19 (51,4%)	23 (57,5%)
Métastases viscérales	46 (59,7%)	23 (62,2 %)	23 (57,5%)
Taux d'Hb en g/dL	11,2	11,6	10,9

* n(280 mg/m²)=30; n(<280 mg/m²)=10

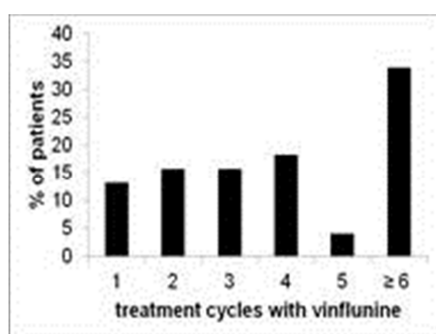
La majorité des patients avait reçu une chimiothérapie préalable à base de cisplatine (82%) en 1^{re} ligne de traitement. La vinflunine a été utilisée comme traitement de seconde ligne chez 66% des patients. Un tiers des patients a reçu plus de 6 cycles de vinflunine et le nombre moyen de cycles a été de 4,7.

Tableau 4 : Traitements préalables au traitement par Vinflunine

Traitement préalable	% patients
Gemcitabine + Cisplatine	82
Gemcitabine + Carboplatine	12
Gemcitabine + Paclitaxel	12
Gemcitabine	9
Cisplatine	4
Paclitaxel	4
Autres (<i>methotrexate + vinblastine + doxorubicine + cisplatine, carboplatine, docetaxel, cisplatine + paclitaxel, carboplatine + paclitaxel</i>)	14

Près des deux tiers des patients ont reçu un nombre ≤ à 4 cycles de traitement par vinflunine (figure 1).

Figure 1 : Nombre de cycles de traitement par Vinflunine



Le pourcentage de réponse complète a été de 5,2% et celui de la réponse partielle, de 18,2%. La médiane de survie globale a été de 7,7 mois.

On notera que 10/77 (13%) ont été traités par une posologie hors AMM <280 mg/m² et 13/77 (17%) n'étaient pas en échec à une chimiothérapie par cisplatine.

La proportion de patients atteignant 6 cycles de traitement a représenté environ un tiers des cas.

L'effectif total de patients traité par vinflunine dans les centres sélectionnés n'est renseigné, ce qui rend difficile l'examen de la transposabilité des données obtenues.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

A/ Données de tolérance issues des études observationnelles

Etude CURVE

Les événements indésirables hématologiques les plus fréquents ont été :

- l'anémie (n = 60, 44,8%, 8,2% de grade 3-4)
- la leucopénie (n = 23, 17,2%, 5,2% de grade 3-4)
- la neutropénie (n = 34, 25,4%, 17,2% de grade 3-4)
- la thrombocytopénie (n = 14, 10,4%, 3,0 % de grade 3-4)

Les événements indésirables non hématologiques les plus fréquents ont été :

- l'asthénie/fatigue (n = 74, 55,2% dont 20,9% de grade 3-4)
- la constipation (n = 55, 41,0% dont 8,2% de grade 3-4)
- la diarrhée (n = 5, 3,7% dont 0 de grade 3-4)
- la douleur abdominale (n = 21, 15,7% dont 5,2% de grade 3-4)
- la nausée (n = 25, 18,7% dont 0,7% de grade 3-4)
- la neuropathie (n = 10, 7,5% dont 0,7 % de grade 3-4)
- la stomatite/mucite (n = 11, 8,2% dont 1,5% de grade 3-4)
- les vomissements (n = 8, 6,0% dont 1,5% de grade 3-4)

Etude Castellano et al

Tous les patients ont été inclus dans l'évaluation de la tolérance. Les événements indésirables les plus fréquents (chez plus de 10% des 102 patients traités) ont été : la constipation (70,6% dont 5,6% de grades 3 à 4), les vomissements (49,1% dont 2% de grades 3 à 4), les neutropénies (48,1% dont 12,8% de grades 3 à 4) et les douleurs abdominales (34,3% dont 4,9% de grades 3 à 4).

Etude Jonas 1

Les principaux événements indésirables hématologiques de grade ≥ 3 ont été la leucopénie chez 16,9 %, une neutropénie chez 1,3%, une anémie chez 6,5% et une thrombocytopénie chez 1,3%.

Les EI non hématologiques au moins de grade 3 ont été : une constipation (5,2%), une élévation des enzymes hépatiques (5,2%), des nausées (2,6%), des vomissements (2,6%) et une fatigue (1,3%).

Des traitements prophylactiques ont été administrés : anti-émétiques chez 84% des patients et des laxatifs chez 71% de l'effectif.

B/ Données de tolérance issues des PSUR

Selon le dernier rapport périodique de tolérance (PSUR) sur les données de tolérance entre le 22 septembre 2012 et le 21 septembre 2013),

Durant la période couverte par ce PSUR, la section 4.8 du RCP a été actualisée afin d'intégrer au tableau des effets indésirables les cas de Syndrome de Sécrétion Inappropriée de l'Hormone Antidiurétique (SIADH) à la fréquence de 0,4% et de phlébite (2,4%).

L'hyponatrémie et le SIADH ont été ajoutés en tant que risques importants identifiés dans la version actualisée 13 du PGR.

Des cas d'hyponatrémie et de SIADH sévères ont été observés lors du traitement par la vinflunine. Une surveillance régulière des électrolytes sanguins doit être réalisée afin de détecter et corriger les hyponatrémies sévères avant l'apparition de symptômes cliniques tels que : confusion, léthargie, altération de l'état de conscience associée ou non à d'importantes pertes hydriques.

Depuis la commercialisation de JAVLOR le 21 septembre 2009 jusqu'au 21 septembre 2013, huit (8) cas d'hyponatrémies ont été relevés, dont sept (7) considérés comme graves, parmi le SMQ « Hyponatrémie / SIADH ». Un (1) seul cas a eu une issue fatale.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon une analyse des données PMSI MCO (secteur public et ESPIC) fournie par la firme et réalisée entre le 1er janvier 2011 et le 29 février 2012, soit pendant les 14 mois durant lesquels JAVLOR était inscrit sur la liste en sus de la T2A, la spécialité a représenté un faible pourcentage de prescriptions (0,1%) dans le principal GHM concerné 28Z07Z (chimiothérapie pour tumeur en séances).

Au cours de la période analysée, JAVLOR a fait l'objet de 2 113 séjours et a concerné 484 patients.

09.4 Résumé & discussion

Dans le cadre de sa demande de réévaluation du SMR et de l'ASMR de JAVLOR (vinflunine), le laboratoire a fourni des données observationnelles de trois études dont deux étaient rétrospectives (étude CURVE réalisée en France et étude Castellano et al., réalisée en Espagne) consistant en un recueil de données historiques de patients traités par vinflunine et une étude prospective réalisée en Allemagne. Dans cette dernière étude, l'objectif principal était la tolérance et les modalités d'utilisation.

L'effectif total de patients traités par vinflunine dans les centres sélectionnés n'est pas connu, ce qui rend difficile l'examen de la transposabilité des données obtenues. S'agissant d'études rétrospectives, un biais de sélection ne peut être écarté. En effet, l'investigateur inclus dans l'étude uniquement les patients qu'il aura choisi et non pas tous les patients traités par la vinflunine. Ce biais impacte à la fois les données d'efficacité et de tolérance.

Au total, ces nouvelles données ne permettent pas de tirer de nouvelles conclusions sur l'apport thérapeutique de JAVLOR dans le traitement carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine.

La seule étude clinique (Etude (L00070 IN 302 P1) disponible pour évaluer l'effet du traitement par JAVLOR demeure celle présentée dans le précédent avis de la Commission de la transparence du 16 décembre 2009.

09.5 Programme d'études

Une demande de modification de type II² a été soumise à l'EMA en juin 2013 afin d'obtenir une extension d'indication pour JAVLOR en combinaison avec la capécitabine dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique. En date du 25 septembre le CHMP a émis un avis défavorable à cette extension d'indication³.

Une étude observationnelle, EPICURE, décrivant l'épidémiologie et les pratiques de gestion des cancers de l'urothélium avancés ou métastatiques dans les suites d'une résistance ou d'une rechute à une chimiothérapie à base de platine en Europe, a été mise en place.

L'objectif de l'étude EPICURE est de définir les profils de patients au moment où une progression apparaît (résistance ou rechute) après un traitement à base de platine, et de rapporter les pratiques médicales actuelles dans le cadre du traitement de routine.

² Les modifications sont classées en type I (mineures, exemples : modifications administratives (nom du fabricant, du titulaire de l'AMM...), une mise à jour de certificat, un changement mineur d'une méthode de contrôle, ... Ces modifications ne nécessitent pas d'évaluation.) ou II (majeures : analytiques ou cliniques).

³

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000983/WC500173711.pdf

Le traitement de référence en première ligne des cancers urothéliaux au stade métastatique est fondé sur une chimiothérapie à base de sels de platine : l'association Gemcitabine-Cisplatine (GC) ou le protocole M-VAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine). L'amélioration de la tolérance du M-VAC par l'utilisation du G-CSF (granulocyte/colony stimulating factor) a permis de proposer un nouveau schéma d'administration : le M-VAC-HD.

Les séries publiées sur les traitements de deuxième ligne (paclitaxel seul⁴ ou en association à la gemcitabine⁵, docetaxel seul⁶ ou en association à l'ifosfamide⁷, pemetrexed⁸) font état d'un taux de réponse de moins d'un patient sur trois et d'une médiane de survie globale allant de 7 à 11,5 mois. Les recommandations européennes de l'ESMO 2014⁹ proposent en cas de progression tardive (> 12 mois) un retraitement par une chimiothérapie à base de sels de platine ou en cas de progression précoce (< 12 mois) une des trois options : traitement par vinflunine ou un taxane ou bien l'inclusion dans un essai clinique. Quant aux recommandations européennes de l'EAU 2014 (European association of urology)¹⁰ et françaises du CCAFU 2013 (Comité de cancérologie de l'association française d'urologie)¹¹, elles proposent un traitement par vinflunine ou bien l'inclusion dans un essai clinique.

Les recommandations américaines¹² ne définissent aucun standard pour la seconde ligne et préconisent l'inclusion dans un essai clinique ou à défaut un traitement par un taxane ou par gemcitabine.

Au total, compte tenu de l'absence d'alternative validée par une AMM, la Commission souligne l'intérêt de disposer de cette option de traitement à ce stade de la maladie.

⁴ Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:937- 40.

⁵ Kanai K, Kikuchi E, Ohigashi T, Miyajima A, Nakagawa K, Nakashima J, Oya M. Gemcitabine and paclitaxel chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in patients who have received prior cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2008; 13:510-14

⁶ McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, Sadan S, Kelly WK, Scher HI, Bajorin DF. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1853-7.

⁷ Krege S, Rembrink V, Börgermann C, Otto T, Rübber H. Docetaxel and ifosfamide as second line treatment for patients with advanced or metastatic urothelial cancer after failure of platinum chemotherapy: a phase 2 study. *J Urol* 2001;165:67-71

⁸ Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinavar FF, Vaughn DJ, Arning M, Curiel RE, Obasaju CK, Wang Y, Nicol SJ, Kaufman DS. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol* 2006;24:3451-7.

⁹ Bellmunt J. et al. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer : ESMO Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2014;25 (Supplement 3) : vi40-vi48.

¹⁰ European Association of Urology (edition 2014)– uroweb.org

¹¹ Recommandations en Onco-Urologie 2013 du CCAFU: tumeurs de la vessie – Progrès en Urologie (2013), Suppl. 2, S105-S125

¹² National Comprehensive Cancer Network Bladder cancer (NCCN 2014) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le carcinome urothélial à cellules transitionnelles est principalement représenté par le cancer de la vessie. Il s'agit d'une affection qui engage le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de seconde intention.
- ▮ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée par une AMM à ce stade de la maladie.

▮ Intérêt de santé publique :

Les carcinomes urothéliaux à cellules transitionnelles représentent des situations cliniques graves. Toutefois, en termes de santé publique, le poids sur la santé publique représenté par ces carcinomes (parmi lesquels le cancer de la vessie est la tumeur maligne la plus fréquente) est faible.

Compte tenu du pronostic actuel associé à la prise en charge de l'affection des patients concernés, il existe un besoin thérapeutique non couvert en termes de santé publique.

Au vu des données cliniques, et du faible nombre de patients concernés, JAVLOR ne peut avoir d'impact sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par JAVLOR reste modéré dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine. L'efficacité et la tolérance de vinflunine n'ont pas été étudiées chez les patients avec un Performance Status (PS) ≥ 2 .

La Commission donne un avis favorable au maintien de JAVLOR 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.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les nouvelles données présentées fondées sur des données observationnelles de faible qualité méthodologique ne sont pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de la Commission. Par conséquent, JAVLOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine et dont le Performance Status (PS) ≤ 1 .

011.3 Population cible

La population de JAVLOR est représentée par les patients atteints d'un carcinome urothélial à cellules transitionnelles au stade avancé ou métastatique après échec d'un traitement à base de platine et présentant un Performance Status ≤ 1 .

La population cible de JAVLOR peut être estimée à partir des données suivantes :

- En France, en 2012, l'incidence du cancer de la vessie est de 11 965¹³
- Lors du diagnostic initial de cancer de la vessie, environ 75 à 85 % sont des tumeurs sans infiltration du muscle vésical (TVNIM) soit 8 974 à 10 170 patients ou 9 572 patients en moyenne : 60 à 70% des patients récidiveront la première année et 10 à 20% (soit 957 à 1 914 patients ou 15%) progresseront vers des tumeurs invasives et/ou métastatiques. Les tumeurs infiltrant le muscle vésical représentent 15 à 25 % des tumeurs au diagnostic (soit 2 393 patients ou 20%), elles sont associées à un envahissement ganglionnaire dans 20 à 60% et à un risque élevé de décès par métastases à distance¹⁴. Par ailleurs 7 % des tumeurs TVNIM (soit 838 patients) peuvent évoluer vers un stade métastatique¹⁵.

Par conséquent, le nombre de patients métastatiques peut être estimé entre 2 154 et 4 547 patients.

Le pourcentage d'échec à une première ligne a été de 59% dans les études¹⁶, soit 1270 à 2 680 patients susceptibles de recevoir un traitement de seconde ligne.

Faute de donnée épidémiologique précise concernant le pourcentage de patients avec un Performance Status (PS) ≥ 2 (à exclure de l'estimation), on retiendra celui mentionné dans l'étude observationnelle CURVE qui était d'environ un quart des cas.

La population cible de JAVLOR est estimée à 950 à 2 000 patients par an.

¹³ Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Juillet 2013. 126 p

¹⁴ Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. Lancet. 2009;374 : 239-49.

¹⁵ Gallagher DJ, Milowsky MI, Bajorin DF. Advanced bladder cancer: status of first-line chemotherapy and the search for active agents in the second line setting. Cancer. 2008; 113: 1284-93.

¹⁶ von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomised multinational, multicentre phase III study. J Clin Oncol 2000; 18: 3068-77.