

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 juillet 2015

LITAK 2 mg/ml, solution injectable

B/1 flacon de 5 ml (code CIP : 34009 364 066 8 1)

B/5 flacons de 5 ml (code CIP : 34009 364 067 4 2)

Laboratoire LIPOMED GmbH

DCI	cladribine
Code ATC (2013)	L01BB04 (antimétabolites - analogues de la purine)
Motifs de l'examen	- Renouvellement de l'inscription - Réévaluation du SMR, de l'ASMR et de la population cible à la demande de la Commission (en application de l'article R 163-21 du Code la sécurité Sociale)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« LITAK est indiqué dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes »

SMR	Maintien du SMR important
ASMR	Au même titre que les spécialités LEUSTATINE (cladribine en I.V.) et NIPENT (pentostatine), la Commission considère que LITAK (cladribine en S.C.) apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) en termes d'efficacité dans la prise en charge de la leucémie à tricholeucocytes.
Place dans la stratégie thérapeutique	Comme LEUSTATINE (cladribine en I.V.) et NIPENT (pentostatine), l'analogue de purine LITAK (cladribine en S.C.) représente un traitement de référence de première ou de deuxième ligne de la leucémie à tricholeucocytes.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	Date initiale : 14/04/2004, rectificatif du 27/03/2009
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou en oncologie médicale
Classement ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01B Antimétabolites L01BB Analogues de la purine L01BB04 Cladribine

02 CONTEXTE

Le présent avis concerne :

- la réévaluation de LITAK (cladribine par voie sous-cutanée) à la demande de la Commission faisant suite à la réévaluation des spécialités LEUSTATINE (cladribine par voie intraveineuse) et NIPENT (pentostatine), autres analogues de la purine indiqués dans la leucémie à tricholeucocytes, dans le cadre de la saisine de la HAS par la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Organisation des Soins, pour la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation par le Conseil de l'hospitalisation. La spécialité LITAK n'entrait pas dans le champ de cette saisine ;
- le renouvellement d'inscription sur la liste sécurité sociale.

En effet, la spécialité LITAK, qui s'administre par voie sous-cutanée, est inscrite sur la liste sécurité sociale et agréée aux Collectivités (Journal Officiel du 31 mars 2005). Elle est également inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières (Journal Officiel du 10 mai 2005).

Dans son avis d'inscription du 27 octobre 2004, la Commission avait considéré que le SMR de LITAK était important et lui avait reconnu une ASMR de niveau IV (mineure) par rapport à la cladribine administrée par voie intraveineuse (LEUSTATINE) sur un critère de commodité d'emploi. L'ASMR avait donc été qualifiée en 2004 selon une cotation différente de celle actuellement en vigueur (appréciation en termes d'efficacité et/ou tolérance). Le laboratoire n'avait pas soumis de dossier de renouvellement d'inscription depuis l'avis de primo-inscription de 2004.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

04 POSOLOGIE

Depuis le précédent avis de la commission de la Transparence du 27 octobre 2004, la rubrique « 4.2 Posologie et Mode d'administration » du RCP a été modifiée (rectificatif du 27 mars 2009) notamment pour modifier des seuils :

- l'expérience disponible chez le patient de plus de 65 ans est limitée (au lieu de 75 ans) ;
- en l'absence de données sur l'utilisation de LITAK chez les patients insuffisants hépatiques, LITAK est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh > 6, au lieu de 4) ;
- LITAK est contre-indiqué chez le patient de moins de 18 ans (au lieu de 16 ans).

La rubrique Posologie du RCP est désormais libellée comme suit :

« Le traitement par LITAK doit être mis en route par un médecin qualifié ayant l'expérience de la chimiothérapie anticancéreuse.

Posologie

La posologie recommandée en cas de leucémie à tricholeucocytes consiste en une cure unique de LITAK administrée par injection en bolus sous-cutané pendant 5 jours consécutifs à raison d'une dose quotidienne de 0,14 mg/kg de poids corporel.

Les écarts au schéma posologique indiqué ci-dessus sont déconseillés.

Personnes âgées

L'expérience disponible chez le patient de plus de 65 ans est limitée. Il convient de traiter les patients âgés sur la base d'une évaluation individuelle et d'une surveillance attentive des numérations globulaires et de la fonction rénale et hépatique. Le risque impose une évaluation au cas par cas (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale ou hépatique

En l'absence de données sur l'utilisation de LITAK chez les patients insuffisants rénaux et hépatiques, LITAK est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min) ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh > 6) (cf. rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Enfant

LITAK est contre-indiqué chez le patient de moins de 18 ans (voir rubrique 4.3). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La leucémie à tricholeucocytes est une hémopathie lymphoïde chronique à cellules B matures de morphologie particulière. Il s'agit d'une maladie rare de l'adulte (environ 2% de l'ensemble des leucémies). L'âge moyen de survenue est de 55 ans, avec une prédominance masculine (80% des cas). La leucémie à tricholeucocytes est souvent d'évolution lente. La survie globale à 5 ans est de 95-98%.

La présentation clinique comprend une splénomégalie (dans plus de 80% des cas), une hépatomégalie (dans 10 à 20% des cas) et des adénopathies (dans moins de 10% des cas). Dans 90% des cas, une mono, bi ou pancytopenie est observée et dans 10% une normo ou une hyperleucocytose. Les complications incluent des infections récurrentes, des saignements, une anémie et une rupture splénique.

Les critères amenant à instaurer un traitement sont principalement la présence de symptômes, d'une cytopenie importante et d'infections récurrentes. Un traitement est généralement justifié pour 85% des patients atteints.

Historiquement, le traitement de choix consistait en une splénectomie qui a ensuite été supplantée, dans les années 1980, par l'interféron. Ce traitement permettait d'induire des réponses partielles dans la majorité des cas mais avec un pourcentage de réponses complètes faible (0- 40%).

Actuellement, le traitement de première intention de la leucémie à tricholeucocytes consiste généralement en une chimiothérapie par analogue de purine qui permet d'obtenir une rémission complète ou partielle chez environ 90% des patients :

- pentostatine (NIPENT) à la posologie de 4 mg/m² toutes les 2 semaines en perfusion I.V. (AMM obtenue en 1993) ;
- cladribine administrée en perfusion I.V. continue pendant 7 jours à la posologie de 0,1 mg/kg/j (3,6 mg/m²/j) (LEUSTATINE, AMM obtenue en 1994) ou en perfusion sous-cutanée à la posologie de 0,14 mg/kg pendant 5 jours (LITAK, AMM obtenue en 2004).

Une prévention des infections à Virus *Herpes Simplex* et à *Pneumocystis Jiroveci* est préconisée chez les patients traités par cladribine ou pentostatine¹.

Des rechutes surviennent généralement dans 30 à 40% des cas.

En cas de rechute tardive (plus de 12 mois après le traitement initial), un retraitement peut être envisagé par l'analogue de purine administrée initialement ou par l'autre.

En cas de rechute précoce ou en l'absence d'obtention d'une réponse complète, les alternatives comprennent l'administration de l'autre analogue de purine ou l'interféron alpha.

En cas de rechute, le rituximab est cité dans les recommandations. Des données préliminaires, non validées par une AMM, suggèrent une efficacité du rituximab en association ou non aux analogues des purines. Cette alternative doit être évaluée dans le cadre d'essais thérapeutiques.

La splénectomie est devenue et demeure une indication d'exception, réservée notamment aux patients réfractaires, très pancytopéniques ou ayant une splénomégalie volumineuse et symptomatique.

¹ Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B, Else M, Catovsky D, British Committee for Standards in Haematology. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant*. Br J Haematol 2012;156:186-95

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres spécialités ayant une AMM dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes au sein de la classe des analogues de purine : LEUSTATINE (cladribine) et NIPENT (pentostatine), qui s'administrent par voie intraveineuse.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
LEUSTATINE 1 mg/ml, solution pour perfusion (cladribine) JANSSEN- CILAG	oui	25 juin 2014	Important	au même titre que NIPENT, <u>ASMR II</u> en termes d'efficacité dans la prise en charge de la leucémie à tricholeucocytes	Oui, aux Collectivités
NIPENT 10 mg, poudre pour solution pour injection / perfusion (pentostatine) HOSPIRA	oui	25 juin 2014	Important	au même titre que LEUSTATINE, <u>ASMR II</u> en termes d'efficacité dans la prise en charge de la leucémie à tricholeucocytes	Oui, aux Collectivités

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les deux spécialités citées sont les comparateurs cliniquement pertinents de LITAK.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	indications	Périmètre
Suisse	Leucémie à tricholeucocytes Lymphomes indolents	Hôpital et ville
Allemagne	Leucémie à tricholeucocytes	Hôpital
Angleterre		
Belgique		
Bulgarie		
Danemark		
Espagne		
Finlande		
Irlande		
Italie		
Lettonie		
Lituanie		
Pays Bas		
Portugal		
République tchèque		
Romania		
Slovaquie		
Slovénie		

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	27 octobre 2004 Inscription Sécurité Sociale et Collectivités
Indication	Leucémie à tricholeucocytes
SMR (libellé)	La leucémie à tricholeucocytes provoque une splénomégalie, une fibrose de la moelle osseuse et une pancytopénie, responsables de complications infectieuses et hémorragiques qui font sa gravité ; Le rapport efficacité/effets indésirables est important ; Il s'agit d'un traitement à visée palliative ; Il s'agit d'un traitement de première intention ; Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (splénectomie) ; En termes de santé publique, malgré la gravité de cette maladie, le fardeau représenté par la leucémie à tricholeucocytes est faible compte tenu du très faible nombre de patients atteints. Le besoin thérapeutique est couvert dans la mesure où le principe actif de LITAK existe déjà sous la forme d'administration par voie intraveineuse. On ne dispose pas de données permettant de quantifier l'apport de LITAK en termes de morbi-mortalité et/ou de qualité de vie par rapport aux thérapeutiques existantes. La diminution du recours à l'hospitalisation grâce à l'utilisation de la voie sous cutanée ne peut être que minime compte tenu du nombre de patients concernés. En conséquence et compte tenu des alternatives disponibles à ce jour, il n'y a pas d'impact de santé publique attendu pour la spécialité LITAK. Le service médical rendu par cette spécialité est important.
ASMR (libellé)	Par rapport à la cladribine administrée par voie intraveineuse (LEUSTATINE), LITAK apporte une ASMR mineure (niveau IV) pour l'amélioration de la qualité de vie par une diminution du recours à l'hospitalisation.

09.1 Efficacité

Dans le cadre du renouvellement de l'inscription et de la réévaluation de LITAK, le laboratoire a fourni un dossier comprenant 3 études cliniques :

- SAKK 32/95, non retenue en 2004 en raison du schéma posologique (0,25 mg/kg en S.C. unique) qui ne correspond pas à celui validé par l'AMM,
- SAKK 32/93, étude non comparative déjà évaluée par la Commission en 2004,
- SAKK 32/98 comparant le schéma d'administration validé par l'AMM sur 5 jours à un schéma alternatif sur 5 semaines qui ne sera pas détaillée (cf argumentaire dans le paragraphe 9.1.2).

Le dossier fourni comprend également une revue de la littérature² et 3 publications^{3,4,5} qui ne seront pas prises en compte car elles portent sur la cladribine administrée par voie intraveineuse et non sous-cutanée.

Enfin, le dossier fait état d'une analyse rétrospective⁶ ayant mis en perspective l'efficacité de la cladribine (n=80) et de la pentostatine (n=27). Cette publication ne sera pas retenue pour l'analyse de l'apport thérapeutique de LITAK dans ce document, notamment pour les raisons suivantes :

- comparaison rétrospective des données d'efficacité ;
- hétérogénéité des patients traités entre 1992 et 2011 ;
- parmi les 80 patients traités par cladribine, seuls 4 l'ont été par voie sous-cutanée.

Compte tenu des nombreuses limites méthodologiques, les données de cette analyse ne sont pas exploitables et aucune conclusion ne peut être tirée.

9.1.1 Rappel des données cliniques (avis d'inscription)

L'évaluation de l'intérêt thérapeutique de LITAK à la posologie validée par l'AMM est issue d'une d'étude de phase II non comparative (SAKK32/93). Les données déjà évaluées par la Commission sont rappelées ci-après⁷.

« Etude de phase II, non comparative, ayant inclus 63 patients atteints de leucémie à tricholeucocytes nouvellement diagnostiquée ou prétraitée (splénectomie, interféron, pentostatine). La cladribine a été administrée en cycle unique à la dose de 0,14 mg/kg/jour en sous cutanée durant 5 jours. En cas d'échec du traitement, les patients pouvaient recevoir un maximum de deux cycles supplémentaires administrés de façon conventionnelle, c'est à dire 0,1 mg/kg/j en perfusion intraveineuse continue pendant 7 jours consécutifs.

Les objectifs de l'étude étaient l'évaluation de l'efficacité mesurée après un cycle de traitement par le taux de réponses, la durée de la rémission et le délai jusqu'à échec du traitement⁸.

² Maevis V, Mey U, Schmidt-Wolf G, Schmidt-Wolf IG. Hairy cell leukemia: short review, today's recommendations and outlook. Blood Cancer Journal 2014(4) : 1-11

³ Saven A, Burian C, Koziol JA, et al. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. Blood 1998 ;92:1918-26

⁴ Goodman G R, Burian C, Koziol J A, et al. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. J Clin Oncol 2003 ;21:891-6

⁵ Rosenberg JD, Burian C, Waalen J, Saven A. Clinical characteristics and long-term outcome of young hairy cell leukemia patients treated with cladribine: a single-institution series. Blood. 2014 ; 123(2):177-83

⁶ López Rubio M, Da Silva C, Loscertales et al. Hairy cell leukemia treated initially with purine analogs: a retrospective study of 107 patients from the Spanish Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia (GELLC). Leukemia & Lymphoma, 2013; Early Online: 1–6

⁷ Avis de la commission de la transparence du 27 octobre 2004 relatif à l'inscription de la spécialité LITAK

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

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

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

Sur les 63 patients inclus, un seul a été inéligible du fait d'un cancer du rein concomitant. Parmi les 62 patients évalués, 33 étaient naïfs et 29 étaient prétraités.

Le taux de réponses objectives (RC + RP) a été de 97% (60/62) dont 76% de réponses complètes. Les réponses partielles ont été observées tôt, dans les 10 semaines après l'administration du traitement. La conversion vers une réponse complète pour certaines d'entre elles, est apparue lentement durant la période de suivi.

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

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

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

La Commission avait conclu que :

« A dose totale équivalente (0,7 mg/kg), le taux de réponses objectives (97%) sous cladribine administrée par voie sous cutanée pendant 5 jours a été comparable à celui rapporté dans la littérature pour la cladribine par voie intraveineuse (92% à 93%) durant 7 jours. Le délai médian jusqu'à échec du traitement a été de 38 mois pour une administration par voie sous cutanée et de 36 mois pour la voie veineuse. »

9.1.2 Actualisation des données d'efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats de l'étude SAKK 32/98 qui était en cours lors de l'obtention de l'AMM en 2004. Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, ouverte dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de 2 schémas d'administration de la cladribine par voie SC à la dose de 0,14 mg/jour : une administration quotidienne pendant 5 jours (schéma posologique validé) *versus* une administration hebdomadaire pendant 5 semaines.

Dans la mesure où le schéma posologique hebdomadaire pendant 5 semaines n'est pas validé par l'AMM et qu'il est stipulé dans le RCP que les écarts au schéma posologique sont déconseillés, cette étude ne sera pas décrite dans ce document.

09.2 Tolérance

9.2.1 Rappel des données de tolérance (avis d'inscription)

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

⁸ Le délai jusqu'à échec du traitement était défini par le temps écoulé entre le début du traitement et l'un des événements suivants : progression/rechute de la maladie, second cancer ou décès.

sévère [63% (176/279), 50% (LT, 59/62)], des infections [39% (110/279), 58% (LT, 36/62)] et une fièvre (jusqu'à 64%). »

« Globalement, le profil de tolérance a été caractérisé par une toxicité hématologique et des infections. Les autres effets indésirables, qualifiés de légers à modérés, ont été moins importants que ceux observés sous autres chimiothérapies. »

9.2.2 Actualisation des données de tolérance

► Depuis le précédent avis, la rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP a été modifiée, principalement pour ajouter des événements indésirables de fréquence rare (cf tableau en annexe).

► Le laboratoire a fourni le PSUR n°7 couvrant la période du 14 avril 2008 au 14 avril 2011. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence.

► A la demande du CHMP, un suivi étroit a été réalisé concernant le risque de survenue du syndrome d'activation macrophagique, de polycythémie et de syndrome coronarien aigu. Aucun cas n'a été rapporté dans le dernier PSUR (du 15 avril 2008 au 14 avril 2011).

► Les patients traités pour une leucémie à tricholeucocytes sont à risque de survenue de tumeurs malignes secondaires. Le laboratoire s'est engagé auprès de l'EMA à soumettre des rapports annuels pour évaluer ce risque. Ce suivi a porté sur les études SAKK (32/93, 32/95 et 32/98) jusqu'à 6 ans après l'instauration du traitement et perdure pour deux études en cours, réalisées en Allemagne⁹ ou en Italie¹⁰.

Sur la base des conclusions du comité des médicaments à usage humain (CMHP) de l'EMA sur les données analysées couvrant la période du 01/01/2013 au 31/12/2013, l'administration de LITAK n'a pas montré de risque accru en comparaison aux données publiées dans la littérature chez les patients ayant une leucémie à tricholeucocytes.

► Au total, ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Compte-tenu de la rareté de la maladie, des conditions de prescription (initiale hospitalière) et du schéma posologique en cure unique, les conditions d'utilisation de LITAK ne peuvent pas être documentées à partir des panels de prescription en ville.

A titre informatif, les données de ventes internes couvrant les années 2009 à 2014 sont présentées dans le tableau ci-après :

Tableau : Données de vente internes fournies par le laboratoire pour la spécialité LITAK

	Présentation	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Officine + Grossistes	LITAK B/1 flacon	179	147	76	169	98	131
	LITAK B/5 flacons	184	227	151	214	164	188
	Nombre total de flacons	1 099	1 282	831	1 239	918	1071
Hôpital	LITAK B/1 flacon	177	142	129	133	133	169
	LITAK B/5 flacons	196	236	249	299	293	263
	Nombre total de flacons	1 157	1 322	1 374	1 628	1 598	1484

⁹ étude StiL NHL 3 - 2004 (Study Group Indolent Lymphoma)

¹⁰ étude ICGHCL - 2004 (Italian Cooperative Group for Hairy Cell Leukaemia)

09.4 Résumé et discussion

Dans le cadre de la réévaluation du SMR et de l'ASMR de LITAK (cladribine par voie sous-cutanée), le laboratoire a fourni une nouvelle étude de phase III (SAKK 32/98), randomisée, ouverte comparant de 2 schémas d'administration par voie SC à la dose de 0,14 mg/jour : une administration quotidienne pendant 5 jours (telle que validée par l'AMM) *versus* une administration hebdomadaire pendant 5 semaines, ce qui ne permet pas d'évaluer l'intérêt de ce médicament par rapport à la stratégie habituelle de prise en charge des patients ayant une leucémie à tricholeucocytes.

La seule étude clinique disponible pour évaluer l'effet du traitement par LITAK, à la posologie validée par l'AMM, demeure celle présentée dans le précédent avis de la Commission de la transparence du 27 octobre 2004 (étude SAKK 32/93). Dans cette étude non comparative, le pourcentage de réponses objectives (RC + RP) a été de 97% (60/62) dont 76% de réponses complètes chez les 62 patients évalués atteints de leucémie à tricholeucocytes nouvellement diagnostiquée ou prétraitée (splénectomie, interféron, pentostatine). Ces résultats sont du même ordre que ceux retrouvés dans la littérature pour la cladribine administrée par voie intraveineuse (à dose équivalente).

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La cladribine est un traitement efficace de la leucémie à tricholeucocytes. En l'absence d'étude randomisée comparant la cladribine (administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse) à la pentostatine, la supériorité de l'un de ces analogues de purine ne peut être établie en termes d'efficacité et/ou de tolérance. Les recommandations disponibles (NCCN 2015) ne privilégient pas l'un des 2 analogues de purine (cladrine ou pentostatine).

Deux schémas d'administration sont validés pour la cladribine : en I.V. continue pendant 7 jours avec la spécialité LEUSTATINE et depuis 2004, en bolus S.C. pendant 5 jours avec la spécialité LITAK. NIPENT (pentostatine) s'administre en I.V. toutes les deux semaines.

La place de LITAK dans la stratégie thérapeutique est la même que celle de LEUSTATINE par voie intraveineuse avec simplement une commodité d'emploi en faveur de LITAK (injection sous cutanée pendant 5 jours).

Comme LEUSTATINE (cladribine en I.V.) et NIPENT (pentostatine), l'analogue de purine LITAK (cladribine en S.C.) représente un traitement de référence de première ou de deuxième ligne de la leucémie à tricholeucocytes.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▮ La leucémie à tricholeucocytes est une affection d'évolution lente. Elle provoque une splénomégalie, une fibrose de la moelle osseuse et une pancytopénie, responsables de complications infectieuses et hémorragiques qui font sa gravité.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (splénectomie).
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première ou de deuxième ligne.

▮ Intérêt de santé publique :

Malgré la gravité de cette maladie, le poids de la leucémie à tricholeucocytes sur la santé publique est faible compte tenu du très faible nombre de patients atteints.

Le besoin thérapeutique est couvert dans la mesure où des alternatives sont disponibles.

On ne dispose pas de données permettant de quantifier l'apport de LITAK en termes de morbi-mortalité et/ou de qualité de vie par rapport aux thérapeutiques existantes.

Enfin, le mode d'administration en bolus par voie sous-cutanée pendant 5 jours de ce médicament pourrait avoir un impact sur l'organisation du système de soins en permettant un traitement ambulatoire et une réduction de la durée d'administration du traitement à 5 jours au lieu de 7 avec la cladribine par voie intraveineuse.

En conséquence et compte tenu des alternatives disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'impact de la cladribine administrée par voie sous-cutanée (LITAK) sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la commission considère que le service médical rendu par LITAK reste important dans l'indication de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au même titre que les spécialités LEUSTATINE (cladribine en I.V.) et NIPENT (pentostatine), la commission considère que LITAK (cladribine en S.C.) apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) en termes d'efficacité dans la prise en charge de la leucémie à tricholeucocytes.

011.3 Population cible

La population cible de LITAK est représentée par les adultes ayant une leucémie à tricholeucocytes.

Selon l'EPAR de 2002 concernant cette spécialité, l'incidence de la leucémie à tricholeucocytes serait comprise entre 4 et 5 nouveaux cas par million et par an dans les pays occidentaux, ce qui correspond à une population cible pour LITAK de 240 à 300 cas par an en France.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de LITAK sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100%**

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE : MODIFICATIONS DU RCP SURVENUES DEPUIS LA DERNIERE EVALUATION PAR LA COMMISSION DANS LA PARTIE 4.8. « EFFETS INDESIRABLES »

Des effets secondaires ont été supprimés, ajoutés ou ont changé de fréquence.

- Les effets secondaires suivants ont été supprimés : troubles du système nerveux : faiblesse
- Les effets secondaires suivants ont changé de fréquence, passant de très rare à rare : réaction du greffon contre l'hôte, syndrome de lyse tumorale
- Les effets secondaires suivants ont été ajoutés :
 - Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie, thrombocytopénie, anémie, lymphopénie, hyperéosinophilie
 - Affections du système nerveux : apoplexie troubles neurologiques du langage et de la déglutition
 - Affections cardiaques : insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire, décompensation cardiaque
 - Affections gastro-intestinales : occlusion intestinale
 - Affections hépatobiliaires: insuffisance hépatique
 - Affections de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell
 - Affections du rein et des voies urinaires: insuffisance rénale

Les ajouts sont identifiés en **gras surligné**.

Les modifications de fréquence sont identifiées en **surligné**.

Les suppressions sont identifiées en ~~italique barré~~.

RCP de 2004		RCP de 2009	
Les effets indésirables rapportés, avec leur fréquence, sont cités dans le tableau ci-après. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), y compris des cas isolés. En ce qui concerne la sévérité, voir le texte figurant au-dessous du tableau.		Les effets indésirables rapportés sont cités dans le tableau ci-après par ordre de fréquence et par classe de système d'organe. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). En ce qui concerne la sévérité, voir le texte figurant au-dessous du tableau.	
Infections et infestations	Très fréquent : infections * (p.ex. pneumonie *, septicémie *)	Infections et infestations	Très fréquent : infections * (p.ex. pneumonie *, septicémie *)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés	Fréquent : tumeurs malignes secondaires *	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Fréquent : tumeurs malignes secondaires * Rare : syndrome de lyse tumorale*
Troubles vasculaires	Très fréquent : pancytopénie/myélosuppression *, purpura Fréquent : pétéchies, hémorragies*	Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : pancytopénie/myélosuppression*, neutropénie, thrombocytopénie, anémie, lymphopénie Peu fréquent : anémie hémolytique* Rare : hyperéosinophilie Très rare : amylose
Troubles du système immunitaire	Très fréquent : immunodépression * Peu fréquent : anémie hémolytique * Très rare : réaction du greffon contre l'hôte *, syndrome de lyse tumorale *	Affections du système immunitaire	Très fréquent : immunodépression * Rare : réaction du greffon contre l'hôte *
Troubles du	Très fréquent : perte d'appétit	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : perte d'appétit Peu fréquent : cachexie
		Affections du système	Très fréquent : céphalées,

métabolisme et de la nutrition		nerveux	étourdissements Fréquent : insomnie, anxiété Peu fréquent : somnolence, paresthésies, faiblesse , léthargie, polyneuropathie, confusion, ataxie Rare : apoplexie, troubles neurologiques du langage et de la déglutition Très rare : dépression, convulsions épileptiques
Troubles du système nerveux	Très fréquent : céphalées, étourdissements Fréquent : insomnie, anxiété Peu fréquent : somnolence, paresthésies, faiblesse, léthargie, polyneuropathie, confusion, ataxie Très rare : dépression, convulsions épileptiques	Affections oculaires	Peu fréquent : conjonctivite Très rare : blépharite
Troubles oculaires	Peu fréquent : conjonctivite Très rare : blépharite	Affections cardiaques	Fréquent : tachycardie, souffle cardiaque, hypotension artérielle, épistaxis, ischémie myocardique* Rare : insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire, décompensation cardiaque
Troubles cardiaques	Fréquent : tachycardie, souffle cardiaque, hypotension artérielle, épistaxis, ischémie myocardique *	Affections vasculaires	Très fréquent : purpura Fréquent : pétéchies, hémorragies* Peu fréquent : phlébite
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Très fréquent : auscultation broncho-pulmonaire anormale, toux Fréquent : essoufflement, pneumopathies interstitielles la plupart du temps d'étiologie infectieuse, mucite Peu fréquent : pharyngite Très rare : embolie pulmonaire	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent : auscultation broncho-pulmonaire anormale, toux Fréquent : essoufflement, pneumopathies interstitielles le plus souvent d'étiologie infectieuse, mucite Peu fréquent : pharyngite Très rare : embolie pulmonaire
Troubles gastro-intestinaux	Très fréquent : nausées, vomissements, constipation, diarrhée Fréquent : douleurs gastro-intestinales, flatulence	Affections gastro-intestinales	Très fréquent : nausées, vomissements, constipation, diarrhée Fréquent : douleurs gastro-intestinales, flatulences Rare : occlusion intestinale
Troubles hépato-biliaires	Fréquent : augmentations réversibles, la plupart du temps légères, de la bilirubine et des transaminases Très rare : cholécystite	Affections hépatobiliaires	Fréquent : augmentations réversibles, la plupart du temps légères, de la bilirubine et des transaminases Rare : insuffisance hépatique Très rare : cholécystite
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Très fréquent : éruption, exanthème localisé, diaphorèse Fréquent : prurit, douleur cutanée, érythème, urticaire Peu fréquent : phlébite	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent : éruption, exanthème localisé, diaphorèse Fréquent : prurit, douleur cutanée, érythème, urticaire Rare : syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent : myalgies, arthralgies, arthrite, douleurs osseuses	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : myalgies, arthralgies, arthrite, douleurs osseuses
Troubles généraux et accidents liés au site d'administration	Très fréquent : réactions au point d'injection, fièvre, fatigue, frissons, asthénie Fréquent : œdème, malaise, douleur Peu fréquent : cachexie Très rare : amyloïdose	Affections du rein et des voies urinaires	Rare : insuffisance rénale
		Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : réactions au point d'injection, fièvre, fatigue, frissons, asthénie Fréquent : œdème, malaise, douleur