



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

13 décembre 2006

**EVOLTRA 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.**  
**Boîte de 4 flacons de 20 ml (CIP : 569 877- 8)**

BIOENVISION

clofarabine

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Prescription réservée aux médecins spécialistes en oncologie, en hématologie ou en pédiatrie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Statut de médicament orphelin

Date de l'AMM centralisée accordée « sous circonstances exceptionnelles » : 29 mai 2006

Motif de la demande : inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

clofarabine

### 1.2. Originalité

La clofarabine est un antimétabolite nucléoside purique. Elle présente une résistance plus forte à la dégradation cellulaire par l'adénosine désaminase et une sensibilité moindre au clivage phosphorolytique que celles des autres substances actives de sa classe.

### 1.3. Indication

Traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez des patients pédiatriques en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement et pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable. La sécurité et l'efficacité ont été évaluées au cours d'études ayant inclus des patients de  $\leq 21$  ans au moment du diagnostic initial.

### 1.4. Posologie

Le traitement devra être mis en place et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de leucémies aiguës.

Chez l'adulte (y compris chez le sujet âgé) les données actuelles ne permettent pas d'établir de profil de sécurité et d'efficacité de la clofarabine.

Chez le patient pédiatrique, la dose recommandée est de 52 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle administrée par perfusion intraveineuse de 2 heures par jour pendant 5 jours consécutifs. La surface corporelle est calculée à partir de la taille et du poids réels du patient mesurés avant le début de chaque cycle. Les cycles thérapeutiques sont répétés toutes les 2 à 6 semaines (à partir du premier jour du cycle précédent) après reconstitution d'une hématopoïèse normale (à savoir, un nombre absolu de neutrophiles  $\geq 0,75 \times 10^9/l$ ) et un retour aux valeurs initiales des fonctions organiques. Une réduction de dose de 25% est légitime chez les patients souffrant de toxicités importantes.

L'expérience de plus de 3 cycles thérapeutiques est actuellement limitée.

La réponse à la clofarabine est généralement observée après 1 ou 2 cycles de traitement. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque potentiel associé à la poursuite du traitement chez des patients sans amélioration hématologique et/ou clinique après 2 cycles de traitement devra être pesé.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2005

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents Antinéoplasiques
L01B	Antimétabolites
L01BB	Analogues de purine
L01BB06	clofarabine

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments de comparaison

Néant

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les médicaments indiqués à différents stades du traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique principalement les spécialités à base de daunorubicine, de cytarabine et d'étoposide.

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Le dossier comporte 2 études :

- étude ID99-383 de recherche de dose ayant permis de retenir la posologie de 52 mg/m<sup>2</sup>/jour pour l'AMM.
- étude de phase II CLO-212 analysée ci-après.

#### Etude CLO-212

Etude de phase II non-comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la clofarabine chez 61 patients ayant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) en rechute ou réfractaires à au moins deux traitements antérieurs.

La clofarabine a été administrée à la posologie de 52 mg/m<sup>2</sup>/jour en perfusion intraveineuse pendant 5 jours consécutifs toutes les 2 à 6 semaines.

Critères d'inclusion :

Les patients devaient être âgés de moins de 21 ans et être atteints de LAL avec au moins deux récurrences et/ou avoir été réfractaires aux traitements antérieurs.

Le diagnostic de LAL était établi selon les critères de la classification FAB (French American British) et le patient devait présenter plus de 25% de blastes dans la moelle osseuse. Ce diagnostic devait être confirmé par un anatomo-pathologiste indépendant.

Le critère principal était le taux de rémission globale défini comme la somme du nombre de rémissions complètes (RC) et de rémissions complètes en l'absence de récupération totale des plaquettes<sup>1</sup> (RCp), rapportée au nombre total de patients inclus.

Les critères secondaires étaient la durée de rémission, le nombre de rémissions partielles (RP), le taux de réponse globale (RC+RCp+RP) et la survie globale.

#### Résultats

L'âge médian des patients était de 12 ans (1-20 ans).

58 des 61 patients (95%) avaient reçu entre 2 et 4 régimes thérapeutiques inducteurs différents et 18/61 (30%) de ces patients avaient reçu au moins 1 greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Il a été observé une rémission globale (critère principal) chez 12 des 61 patients inclus (20%) dont une rémission complète chez 7 patients (12%).

La durée médiane de rémission a été de 28,6 semaines chez les patients en rémission globale, de 47,9 semaines chez ceux en rémission complète et de 5,2 semaines chez les patients ayant eu une rémission partielle.

Le taux de réponse globale (RC+RCp+RP) a été de 30% avec une durée médiane de rémission de 11,7 semaines. Un échec au traitement a été observé chez 54% des patients de l'étude et dans 16% des cas l'évaluation n'a pas été possible.

La médiane de survie globale a été de 66,6 semaines chez les patients en rémission globale. Huit des 61 patients (13%) ont bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques suite à une réponse au traitement par clofarabine : 3 suite à une RC, 2 après une RCp et 3 après une RP.

---

<sup>1</sup> > 100x 10<sup>9</sup>/L

### 3.2. Effets indésirables

Les informations relatives à la tolérance d'EVOLTRA chez les enfants ont été obtenues à partir des études cliniques au cours desquelles 132 patients (> 1 et < 21 ans) atteints soit de leucémie aiguë lymphoïde, soit de leucémie aiguë myéloïde ont reçu au moins une dose de clofarabine.

Au moins un effet indésirable considéré comme lié à la clofarabine a été observé chez 129 patients (98% des patients).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : nausée (61 % des patients), vomissements (61%), neutropénie fébrile (32%), céphalées (24%), fièvre (21%), prurit (21 %) et dermatite (20%).

Le décès de 4 patients a été attribué au traitement par clofarabine par l'investigateur de l'étude: un syndrome de fuite vasculaire aigu lié à la clofarabine ayant entraîné l'arrêt cardiaque ; un décès par détresse respiratoire et lésions hépatocellulaires ; un décès par défaillance multiorganes et un décès par choc septique et défaillance multiorganes.

Un syndrome de réponse inflammatoire Systémique (SRIS) / syndrome de fuite capillaire : un SRIS ou un syndrome de lyse tumorale ont été rapportés chez 10% (13/132) des patients. Ces événements ont été considérés comme liés à la clofarabine chez 11 patients : SRIS (2 événements, tous deux considérés comme graves), syndrome de fuite capillaire (3 événements, tous graves) et syndrome de lyse tumorale (7 événements, dont 4 graves).

Atteintes cardiaques : 7 cas de tachycardie et 10 épanchements péricardiques et une péricardite ont été rapportés. Parmi eux 9 épanchements péricardiques (dont 1 grave) et 1 péricardite (non grave ont été considérés liés à la clofarabine.

Atteintes hépato-biliaires : 14 atteintes hépato-biliaires sont apparues chez 10 patients sur 132 et ont été considérés comme liés à la clofarabine : cholécystite aiguë ( 1 ), cholélithiase ( 1 ), lésion hépatocellulaire (1 mortel) et hyperbilirubinémie (2 considérées comme graves avec interruption du traitement).

### 3.3. Conclusion :

Les résultats d'efficacité de la clofarabine sont issus d'une étude de phase II, non comparative ayant inclus 61 patients de moins de 21 ans atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique, en rechute ou réfractaire à au moins deux traitements antérieurs.

Il a été observé une rémission globale (critère principal) chez 12 des 61 patients inclus (20%) dont une rémission complète chez 7 patients (12%). La durée médiane de rémission chez les patients en rémission globale a été de 28,6 semaines et de 47,9 semaines chez les patients en rémission complète.

La médiane de survie globale a été de 66,6 semaines chez les patients en rémission globale. Le traitement par clofarabine a permis la réalisation d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques chez 8/61 patients (13%) : 3 suite à une RC, 2 après une RCp, 3 après une RP.

Les données des registres allemand et hollandais suggèrent une médiane de survie de 9-10 semaines chez les patients à multiples rechutes.

Les données de tolérance sont actuellement limitées (issues des études cliniques ayant inclus un total de 132 patients). Les principaux risques identifiés ont été une toxicité hépatique, cardiaque et un syndrome de lyse tumorale / un syndrome de fuite capillaire.

La Commission regrette l'absence de comparaisons formalisées avec des données historiques de patients en rechute ou réfractaires à au moins deux traitements antérieurs.

#### **4.1. Service médical rendu**

Les leucémies aiguës lymphoblastiques sont des proliférations clonales malignes de cellules hématopoïétiques immatures qui envahissent la moelle osseuse puis le sang périphérique et, finalement, de nombreux organes. Elles représentent le cancer le plus fréquent de l'enfant. En 2000 l'incidence des leucémies aiguës a été d'environ 2600 cas en France<sup>2</sup>. Le taux de survie à 5 ans des patients atteints de leucémie aiguë, tous types confondus, est de 84% pour les enfants de 15 ans et moins de 47% pour les patients de plus de 15 ans<sup>3</sup> ; Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ; Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important ; Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à ce stade de la maladie ;

Intérêt de santé publique attendu :

En termes de santé publique, malgré la gravité de cette maladie, le fardeau représenté par la leucémie aiguës lymphoblastique (LAL) en pédiatrie est faible compte tenu du très faible nombre de patients atteints.

Au vu des données disponibles, il est attendu de cette spécialité un impact en termes de morbi-mortalité dans la mesure où elle faciliterait le recours à la greffe allogénique.

Toutefois, en l'absence de comparaison formalisée avec des données historiques de morbi-mortalité, cet impact ne peut être que faible.

De plus, du fait de l'incertitude sur la tolérance de cette spécialité, la transposabilité des résultats des essais à la vie réelle n'est pas assurée.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

En dépit des limites méthodologiques de l'étude présentée, la Commission estime que la spécialité EVOLTRA apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez des enfants en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement. En effet, dans cette population où aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable, EVOLTRA peut faciliter l'accès à une greffe allogénique pour certains patients.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Les taux de survie des patients atteints d'une LAL ont été nettement améliorés durant les deux dernières décennies du fait d'un développement de nouvelles combinaisons de cytotoxiques. Cependant, environ 20-25% des LAL rechutent après utilisation des thérapeutiques disponibles<sup>4</sup>.

Les patients les plus à risque de rechute sont ceux atteints d'une LAL du phénotype T, âgés de plus de 10 ans ou de moins de 1 an, avec une numération en globules blancs supérieure à  $50 \times 10^9/L$ , et des prédispositions génétiques défavorables (par exemple le chromosome de Philadelphie).

---

2 BEH N°41-42/2003. Surveillance du cancer

3 F Chinaud et al. Survie à 5 ans des patients ayant eu un diagnostic de cancer en 1994 en Ile de France. Rev Epidemiol Sante Publique, 2005, 53 : 477-490

4 Scientific discussion (Epar Evoltra 2006)

Les combinaisons de cytotoxiques peuvent apporter environ 40% de réponses complètes en seconde ou en troisième ligne de traitement. La survie actuelle après une troisième rémission est inférieure à 10%<sup>5</sup>.

Evoltra représente une nouvelle option thérapeutique chez les patients en échec à toutes les thérapeutiques actuelles principalement en facilitant l'accès à une greffe allogénique pour certains patients.

#### **4.4. Population cible**

En France, l'incidence annuelle des « LAL » pédiatriques dans la tranche 0-14 ans est estimée à 3,2 pour 100 000 enfants, soit entre 350 et 380 cas par an, stable dans le temps<sup>6</sup>. Ce nombre représente la limite inférieure du nombre de LAL pédiatriques réfractaires ou en rechute pour la tranche 0-21 ans spécifiée dans l'indication

Bien que le traitement de première intention des enfants atteints de LAL soit efficace dans la grande majorité des cas, à peu près 20 à 25% des patients seront réfractaires ou en rechute<sup>7</sup> soit 70 à 95 cas par an.

On ne dispose pas de données épidémiologiques précises concernant la proportion de patients en échec à plus de deux lignes de traitement. L'estimation de la population cible est réalisée selon les hypothèses suivantes (avis d'experts) :

- les thérapeutiques disponibles ne permettent d'obtenir une rémission durable ou la réalisation d'une greffe de cellules souches hématopoïétique que chez un faible nombre de patients réfractaires ou en rechute à la première ligne.
- certains patients ne peuvent être traités par chimiothérapie en raison de facteurs de comorbidité.

Au total, la population cible relevant de l'indication peut être estimée à environ 50 cas par an.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

La Commission réexaminera la spécialité EVOLTRA au vu des résultats de l'évaluation annuelle prévue par l'agence européenne d'évaluation des médicaments (EMEA).

---

5 Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. Br J Haematol. 2005 Dec;131(5):579-87

6 Institut national de la santé et de la recherche médicale, 2004, BEH n°49/2004 - p. 231

7 Scientific discussion (Epar Evoltra 2006)