

AVIS DE LA COMMISSION

24 mars 2004

FLUDARA 50 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion

Laboratoires Schering

phosphate de fludarabine

Liste I
réservé aux spécialistes en hématologie, oncologie.

Date de l'AMM : 05 décembre 1994 – Rectificatif 29 septembre 2003

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans l'extension d'indication « le traitement initial de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) à cellules B »

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

phosphate de fludarabine

1.2. Originalité

Sans objet

1.3. Indication

Fludara 10 mg est indiqué pour le traitement initial de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) à cellules B ou après un traitement de première ligne chez les patients ayant des réserves médullaires suffisantes.

Le traitement en première ligne avec FLUDARA doit uniquement être initié chez les patients en stade avancé de la maladie, Rai stade III/IV (Binet stade C) ou Rai stade I/II (Binet stade A/B) lorsque le patient présente des symptômes associés à la maladie (perte de poids, fatigue extrême, sueurs ou fièvre nocturnes), insuffisance médullaire croissante, hépatosplénomégalie ou lymphadénopathie massive ou progressive, augmentation de plus de 50% des lymphocytes sanguins périphériques sur une période de 2 mois ou doublement prévu de ces cellules en moins de 12 mois.

1.4. Posologie

Cf RCP.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
01	:	antineoplasiques
B	:	antimétabolites
BB	:	Analogues de la purine
05	:	Fludarabine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Agents alkylants dont chlorambucil (CHLORAMINOPHENE) associé ou non à des corticoïdes

- alemtuzumab (MabCampath) ;
- des associations de cytotoxiques (protocoles de chimiothérapies de type CAP, CHOP,...).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Quatre études comparatives ouvertes ont été déposées.

3.1.1 Etude CALGB

Etude ouverte, randomisée, croisée ayant évalué l'efficacité de fludarabine versus chlorambucil et versus l'association fludarabine-chlorambucil chez 509 patients atteints de LLC de type B nouvellement diagnostiquée à différents stades de la maladie.

Les patients recrutés ont été randomisés en trois groupes :

- fludarabine (N=179) - 25 mg / m² en IV une fois par jour pendant 5 jours sur 28 ;
- chlorambucil (N=193) - 40 mg / m² par voie orale une fois tous les 28 jours ;
- association fludarabine-chlorambucil (N=137) (fludarabine - 20 mg / m² pendant 5 jours sur 28 / chlorambucil - 20 mg / m² une fois tous les 28 jours).

Les traitements ont été répétés par cycle de 28 jours avec un maximum de 12 cycles. Le traitement a été interrompu en cas de progression de la maladie, de rémission complète ou de stabilisation de la maladie sans progression pendant 2 mois.

Les critères d'efficacité retenus ont été une rémission complète, une rémission partielle et une progression de la maladie selon les définitions retenues par le groupe de travail du National Cancer Institute (NCI) en 1988

Critère principal : délai de progression

Critères secondaires : taux de réponse, durée de réponse, délai d'échappement au traitement et survie globale.

Les patients ne présentant pas de rémission partielle ou présentant une dégradation évidente de leur maladie pouvaient changer de traitement. De même, les patients qui rechutaient dans les 6 mois après l'arrêt d'un traitement seul (fludarabine ou chlorambucil) pouvaient être traités par l'autre traitement. En revanche, les patients traités par l'association et en échec à ce traitement ont été exclus de l'étude.

Résultats :

Le bras traité par l'association fludarabine + chlorambucil a été arrêté prématurément en raison d'un nombre élevé de décès constaté lors d'une analyse intermédiaire.

Sur les 509 patients randomisés, 474 patients ont été évalués pour la réponse thérapeutique.

Les âges médians des groupes s'échelonnaient entre 62 et 64 ans. Selon la classification de Rai, 61% des patients analysés présentaient un risque intermédiaire (stade I et II).

Efficacité de FLUDARA versus le chlorambucil

	FLUDARA	chlorambucil	FLUDARA + chlorambucil
Réponse clinique totale	N=170	N=181	N=123
- Rémission complète	34 (20%)	8 (4%)	24 (20%)
- Rémission partielle	73 (43%)	59 (33%)	51 (41%)
- Rémission complète et partielle	107 (63%)	67 (37%)	75 (61%)
- Maladie stable ou en progression	63 (37%)	114 (63%)	48 (39%)
Patients en stade I et II	N=103	N=111	N=77
- Rémission complète	26%	6%	22%
- Rémission partielle	41%	40%	42%
- Rémission complète et partielle	67%	46%	64%
Patients en stade III et IV	N=67	N=70	N=46
- Rémission complète	10%	1%	15%
- Rémission partielle	46%	21%	41%
- Rémission complète et partielle	56%	22%	56%

La médiane de progression de la maladie (critère principal) sous fludarabine seule a été de 20 mois versus 14 mois sous chlorambucil, soit un gain de 6 mois.

Les taux de rémission complète et de rémission globale (complète et partielle) dans le bras fludarabine seule ont été supérieurs à ceux observés avec le chlorambucil seul.

La durée médiane de rémission (complète ou partielle) a été plus longue sous fludarabine seule (25 mois) que sous chlorambucil seul (14 mois).

Chez les patients à risque intermédiaire (stades I et II de Rai), le taux de rémission complète sous fludarabine seule a été de 26% versus 10% chez les patients à haut risque (stades III ou IV de Rai).

La durée médiane de survie a été de 62 mois. Il n'y a pas eu de différence en terme de survie entre la fludarabine seule et le chlorambucil seul ($p=0,10$).

3.1.2 Etude Spriano

Etude multicentrique, randomisée, ouverte ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la fludarabine 25 mg /m²/j IV J1 à J5) versus l'association chlorambucil (30mg/m² à J1 et à J15) + prednisolone (40mg/m² de J1 à J5 et de J15 à J19) chez 142 patients atteints de LLC de type B nouvellement diagnostiquée.

Durée de traitement : 6 à 12 cycles avec un intervalle de 1 mois entre les cycles

Les critères d'efficacité ont été définis à partir de la classification NCI

Critère principal : critère composite associant la réponse (complète et/ou partielle) après 6 cycles et la meilleure réponse observée au cours des 6 cycles¹.

Critères secondaires : stabilité de la maladie, progression de la maladie, durée de la réponse, survie sans progression et survie globale.

Résultats :

La moyenne d'âge a été de 59,3 ans dans le groupe fludarabine et de 59,9 ans dans le groupe chlorambucil+prednisolone. Selon la classification de Rai, 65% des patients analysés présentaient un risque intermédiaire (stade I et II).

	FLUDARA N=69	chlorambucil+prednisolone N=73	p
Réponse après 6 cycles			
Réponse complète (RC)	23 (19%)	11 (11%)	NS
Réponse partielle (RP)	27 (55%)	42 (63%)	
RC + RP	50 (74%)	53 (74%)	
Meilleure réponse au cours des 6 cycles			
Réponse complète (RC)	33 (28%)	25 (22%)	NS
Réponse partielle (RP)	16 (48%)	26 (52%)	
RC + RP	49 (75%)	51 (74%)	
Durée médiane de la réponse	21,4 mois	14,7 mois	s
Durée médiane de progression	25,5 mois	20,5 mois	s

Les taux de rémission (complète et partielle) n'ont pas différencié entre les deux groupes. La durée médiane de la réponse a été significativement supérieure sous fludarabine (21,4 mois) à celle de l'association chlorambucil+prednisolone (14,7 mois).

Le délai médian d'apparition d'une progression a été significativement supérieur sous fludarabine : 25,5 mois versus 20,5 mois sous chlorambucil.

Il n'a pas été observé de différence en termes de survie entre les deux groupes.

¹ Est prise en compte toute réponse partielle ou complète au cours des 6 cycles.

3.1.3 Etude INVERESK

Le dossier d'enregistrement de FLUDARA IV en traitement de seconde intention de la LLC s'était, en partie, appuyé sur les résultats cliniques observés au cours d'une étude multicentrique comparative en ouvert versus le protocole CAP² (associant cyclophosphamide, adriablastine et prednisone).

Parmi les 208 patients recrutés initialement, la moitié (n= 105) étaient en stade B ou C (classification de Binet) et n'avaient reçu aucun traitement avant leur inclusion dans l'étude. Les résultats observés chez ces patients sont présentés ci-après et constituent l'Etude Inveresk (étude Johnson - n°101, Lancet 1996).

Durée de traitement : 6 cycles avec un intervalle de 28 jours entre les cycles.

Les critères d'efficacité ont été définis à partir de la classification NCI.

Critère principal : réponse (complète et partielle) après 6 mois de traitement.

Critères secondaires : durée de la réponse, temps médian de progression, survie globale.

Résultats :

La moyenne d'âge a été de 61,8 ans dans le groupe fludarabine et de 61,3 ans dans le groupe CAP.

Efficacité de FLUDARA versus le protocole CAP

	FLUDARA N=53	CAP N=52	p
Rémission complète (RC)	9 (17,0%)	4 (7,7%)	0,30
Rémission partielle (RP)	26 (49,1%)	23 (44,2%)	--
Rémission globale (RC+RP)	35 (66,0%)	27 (51,9%)	0,24
Durée médiane de rémission	49,1 mois	14,5 mois	<0,001
Temps médian de progression	40,7 mois	16,7 mois	<0,001
Médiane de survie globale	64,7 mois	52,7 mois	0,25

Les taux de rémission complète et partielle n'ont pas différé entre les deux groupes. La durée médiane de la rémission a été plus longue sous fludarabine (49,1 mois) que sous protocole CAP (14,5 mois). La médiane de survie globale a été identique entre les deux traitements.

² Cyclophosphamide 750 mg/m² Jour 1, Adriamycine 50 mg/m² Jour 1, Prednisone 40 mg/m² Jour 1, à Jour 5

3.1.4 Etude FCGLL (FLUDARA versus protocoles CHOP³ et CAP)

Etude multicentrique ouverte ayant comparé, chez 938 patients atteints de LLC de stade B et C (classification de Binet), l'efficacité et la tolérance de FLUDARA au protocole de chimiothérapie CHOP et au protocole CAP.

Les traitements administrés ont été les suivants :

- La fludarabine (n=341), à la dose de 25 mg / m² pendant 5 jours
- Le protocole CHOP (n=357)
- Le protocole CAP (n=240)

Les critères d'efficacité ont été définis à partir de la classification NCI

Critère principal : la survie globale.

Critère secondaire : l'état de la maladie à l'issue de 6 cycles ou à l'issue du dernier cycle de traitement avant changement de traitement, établi sur la base des rémissions cliniques, partielles, ou échec (maladie stable ou en progression ou mort survenant dans les 12 mois suivant la randomisation).

Les patients des groupes fludarabine et CAP présentant une maladie stable ou en progression à l'issue de 3 cycles pouvaient changer de traitement.

Les patients du groupe CHOP ont été évalués à l'issue de 6 cycles de traitement ; ceux présentant une maladie stable ou en progression passaient alors sous fludarabine.

Résultats :

Les âges moyens des groupes s'échelonnaient entre 60 et 65 ans. Selon la classification de Binet, deux tiers des patients inclus étaient en stade B et un tiers en stade C de la maladie.

Réponse au traitement à l'issue de 6 mois (ITT)

	FLUDARA N=341	CHOP N=357	CAP N=240	p
Médiane de survie globale (mois)	69	70	67	NS
Rémission hématologique complète ¹	135 (40,1%)	104 (29,6%)	36 (15,2%)	S
Rémission partielle	104 (31,0%)	147 (41,9%)	102 (43,0%)	ND ²

Les résultats observés, analysés selon les critères révisés en 1996 du groupe de travail de la NCI

¹ sans vérification au niveau de la moelle osseuse

² non disponible

La médiane de survie globale (critère principal) n'a pas différencié entre les trois groupes quel que soit le stade de la maladie.

³ Cyclophosphamide 300 mg/m² Jour 1, doxorubicine 25 mg/m² Jour 1, oncovin 1 mg/m² jour 1, Prednisone 40 mg/m² Jour 1 à Jour 5

La durée médiane de progression de la maladie a été comparable entre les trois groupes.

Le taux de rémission hématologique complète (sans vérification au niveau de la moelle osseuse) a été supérieur sous fludarabine par rapport aux protocoles CHOP et CAP.

3.2. Tolérance

Les données de tolérance de FLUDARA indiquées en première intention dans le traitement de la LLC reposent sur les 4 essais cliniques précédemment présentés.

Toxicité hématologique

D'une manière globale, la survenue de cytopénie (anémie, granulocytopenie et thrombocytopénie) sans distinction de stade de sévérité n'a pas été différente entre le groupe fludarabine et les groupes comparateurs dans chacune de ces études.

En ce qui concerne les stades sévères (grade III/IV) d'anémies et/ou des thrombocytopénies, la fréquence a été supérieure sous fludarabine versus CAP (étude FCGCLL) et chlorambucil (étude SPRIANO).

Une lymphopénie a été observée sous fludarabine et a touché les lymphocytes B et T (et notamment T4).

Infections

Aucune différence significative en termes d'infections sévères n'a été observée entre les groupes des études précitées.

Toxicité neurologique

Comparativement au chlorambucil, FLUDARA a été plus fréquemment associé à une toxicité, de grade 1 à 2, réversible, de type neurologique (7 neuropathies périphériques versus 2) et de type cutanée (11 rash versus 1).

Autres événements indésirables

Dans l'étude CALBG, les troubles gastrointestinaux ont été plus fréquents sous chlorambucil (61,3%) que sous fludarabine (47,2%) ($p < 0,006$).

Une toxicité hépatique a été observée dans 25 cas sous chlorambucil + prednisolone versus 7 cas sous fludarabine.

Les alopecies ont été plus fréquentes dans les groupes CAP (15%) et CHOP (16%) que dans le groupe fludarabine (0%) ($p < 0,001$). Dans l'étude Inveresk, les alopecies grade III/IV ont été plus nombreuses dans le groupe CAP (17%) que dans le groupe fludarabine (1%) ($p < 0,0001$).

3.3. Conclusion

Le taux de rémission complète observé sous fludarabine a été :

- supérieur à celui du chlorambucil dans une étude (CALGB) et non différent dans une autre étude (SPRIANO).
- supérieur à celui du protocole CAP (sans réalisation de myélogramme) dans une étude (FCGCLL) et non différent dans une autre étude (INVERESK).
- supérieur à celui du protocole CHOP, dans la seule étude (FCGCLL) réalisée versus ce comparateur.

La durée médiane de rémission a été plus longue sous fludarabine que sous chlorambucil ou sous protocole CAP.

La médiane de survie globale n'a pas été différente entre les patients sous fludarabine et les patients sous chacun des traitements comparés (chlorambucil, protocoles CAP et CHOP).

Le profil des effets indésirables de la fludarabine est apparu différent de celui des comparateurs retenus dans les études avec notamment une toxicité neurologique et cutanée de faible grade et une lymphopénie touchant les lymphocytes B et C sans qu'il soit fait état d'une différence en termes d'incidence des infections. Globalement la tolérance de la fludarabine a été moins bonne que celle du chlorambucil et meilleure que celle des protocoles CAP et CHOP.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La leucémie lymphoïde chronique engage le pronostic vital (stades B et C de BINET).

La fludarabine entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Il s'agit d'un traitement de première ou de seconde intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (greffes autologues ou allogéniques).

L'intérêt de santé publique est important notamment dans le cadre de réalisation d'une greffe autologue.

Le niveau de service médical rendu par FLUDARA 50 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

FLUDARA présente une ASMR modérée (de niveau III) en termes d'efficacité et de tolérance par rapport aux polychimiothérapies (protocoles CAP et CHOP) et uniquement en termes d'efficacité versus le chlorambucil.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La décision de traiter le patient (ou d'attendre) dépend du stade de la maladie et de la présence de marqueurs de mauvais pronostic (temps de doublement des lymphocytes périphériques inférieur à 12 mois, β 2- μ globuline élevée, mutation p53,...). Le plus grand nombre des cas de la maladie, c'est à dire les stades A (Binet) ou 0, I, II (Rai) , sont asymptomatiques et ne justifient pas d'un traitement spécifique pour le moment.

Actuellement, il n'existe pas de consensus concernant un traitement standard initial de la LLC. Le traitement de la LLC fait appel:

- aux alkylants : chlorambucil associé ou non aux corticoïdes, cyclophosphamide
- ou à des combinaisons de type COP ou CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) ; CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone)
- aux analogues des purines, en particulier le phosphate de fludarabine (seul ou associé) qui peut être utilisé en première ou en seconde intention.
- aux anticorps (ex : MabCampath dans le traitement de 3^{ème} ligne).

De nombreux centres en France, et en particulier le Groupe LLC, considèrent que la référence actuelle dans le traitement de première ligne des LLC est l'association Fludara + Endoxan.

L'autogreffe de cellules souches peut être mise en œuvre dans la prise en charge des patients atteints de LLC. C'est une des options thérapeutiques dans le traitement de la LLC, notamment chez des sujets jeunes. Elle nécessite une collecte de cellules souches chez des patients en rémission complète. FLUDARA permet d'obtenir un taux de rémission complète plus élevé que les autres chimiothérapies d'où son intérêt dans cette stratégie thérapeutique.

Du fait du déficit lymphocytaire induit par la fludarabine, une prévention d'infections opportunistes type pneumocystose et infections herpétiques est recommandée par les experts (notamment par l'association sulfaméthoxazole-timéthoprimine et valaciclovir).

4.4 Population cible

Selon le rapport «Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1978 et 2000 » (INVS août 2003), l'incidence de la LLC a été d'environ 2 200 nouveaux patients en 2000. Depuis 20 ans, l'incidence des LLC diminue chez les hommes (-1,52%) et reste stable chez les femmes.

Le stade B et C représentent près de 37% des cas, soit près de 820 patients.

Sur ces bases, la population cible de FLUDARA serait de **820 à 2 200** patients.

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'extension d'indication.