

AVIS DE LA COMMISSION

20 novembre 2002

**FLUDARA, 10 mg comprimé pelliculé**

**Boîte de 15 et de 20 comprimés**

**Laboratoires Schering**

phosphate de fludarabine

Liste I – Prescription initiale hospitalière de 6 mois et renouvellement réservé aux hématologues, oncologues et médecins internistes.

Date de l'AMM : 03 mai 2002

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

phosphate de fludarabine

### 1.2. Originalité

La spécialité FLUDARA comprimé est un complément de gamme au FLUDARA 50 mg lyophilisat pour usage parentéral.

### 1.3. Indication

Fludara 10 mg est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) à cellules B, chez les patients ayant une réserve médullaire suffisante en rechute ou résistant après au moins un protocole standard comportant un agent alkylant.

### 1.4. Posologie

Cf RCP.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2002-1

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

Per os : néant

Voie injectable : FLUDARA 50 mg lyophilisat pour usage parentéral (collectivités uniquement).

#### 2.2.2 Evaluation concurrentielle

Sans objet

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Agents alkylants dont chlorambucil (CHLORAMINOPHENE) ;
- alemtuzumab (MabCampath) ;
- protocoles de chimiothérapies (CAP,..).

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

- Une étude de bioéquivalence par rapport à la forme injectable IV est présentée.

- Etude multicentrique, non contrôlée, en ouvert.

#### Méthodologie

- N= 78 patients ayant une LLC-B non répondeurs ou ayant fait une rechute pendant ou après au moins un protocole standard comportant un agent alkylant.

-Posologie : de 40 mg/m<sup>2</sup>/jour per os , par cycle de 5 jours toutes les 4 semaines avec un total de 6 à 8 cycles.

- Analyse en intention de traiter

**Critère de jugement** : le taux de réponse globale : complète (RC) et partielle (RP).

La réponse complète est définie par l'absence de la maladie selon les critères IWCLL.

L'évaluation du traitement était réalisée 3 à 5 semaines après le dernier cycle.

Résultats d'efficacité sous fludarabine per os répartis selon les trois stades de la classification de Binet :

	Stade A (N=23)	Stade B (N=24)	Stade C (N=31)
Réponse globale : N (%)	13 (56,5)	14 (58,3)	9 (29)
Réponse complète : N (%)	9 (39,1)	6 (25)	1 (3,2)

Pour tout stade confondu, le taux de réponse globale observé est de 46,2% et la réponse complète est de 20,5%.

#### 3.2. Effets indésirables

Parmi les 78 patients inclus, 30 événements indésirables sévères ont été rapportés pour 22 patients.

Les événements indésirables les plus fréquents sont :

- myélosuppression: neutropénie (N=42 ; 53,8%), leucopénie (N=22 ; 28,2%), thrombopénie (N=20 ; 25,6%), anémie (N=19 ; 24,4%)
- infections
- troubles digestifs ( nausées, vomissements, diarrhées).

Ce profil d'effets indésirables est proche de celui observé avec la forme injectable; les troubles digestifs (de gravité légère à modérée) sont plus fréquents.

### **3.3. Conclusion :**

Ces résultats semblent comparables à ceux observés avec les données historiques de fludarabine injectable versus protocole CAP (cyclophosphamide, doxorubicine, prednisone)

Toutefois :

- la majorité des patients recevant la fludarabine par voie injectable étaient inclus aux stades B ou C ;
- ceux recevant la fludarabine par voie orale sont inclus aux trois stades.
- les meilleurs taux de réponse sont observés chez les sujets aux stades A et B de la LLC (taux de réponse complète pour 1 patient au stade C sur les 31 inclus).

## **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 curatif.

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

Il s'agit d'un traitement de 2<sup>ème</sup> intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses (dont la forme injectable de FLUDARA) et non médicamenteuses (greffes autologues ou allogéniques).

Le niveau de service médical rendu par FLUDARA 10 mg comprimé pelliculé dans son indication actuelle est important.

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

Cette nouvelle voie d'administration permet d'éviter la perfusion intraveineuse sur 5 jours consécutifs mensuel réalisée dans le cadre d'une hospitalisation de jour ou à domicile.

En conséquence, FLUDARA, 10 mg comprimé pelliculé représente donc une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) par rapport à FLUDARA 50 mg lyophilisat pour usage parentéral

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

Le traitement actuel de la LLC intègre le chlorambucil (CHLORAMINOPHENE), en première intention. En cas d'échec la fludarabine (FLUDARA) est utilisé par voie injectable. Il n'existe pas actuellement de traitement de référence pour la prise en charge médicale des stades avancés de la LLC.

L'alemtuzumab (MabCampath) constitue une alternative potentiellement intéressante, en 3<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie.

Une forme orale de fludarabine permet d'envisager un traitement ambulatoire de ces patients.

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

Du fait de l'absence de données épidémiologiques précises, la population cible de FLUDARA est difficile à estimer. Néanmoins, une proposition a pu être élaborée à partir des hypothèses suivantes :

- Une incidence annuelle de la LLC comprise entre 2 à 5 cas pour 100 000 habitants, la médiane d'âge étant de 64 ans.
- Environ 50 à 60% des patients correspondent au stade A de la classification de Binet, patients pour qui l'abstention thérapeutique fait l'objet d'un consensus. Parmi eux, certains vont rester stables durant des années, d'autres vont évoluer vers un stade B ou C.
- Tous les patients en stade B ou C bénéficient d'un traitement de première ligne.
- Environ 1 000 patients sont traités chaque année par un traitement de deuxième ligne, la fludarabine.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

##### **4.5.1 Conditionnement**

Est adapté aux conditions de prescription.

##### **4.5.2 Taux de remboursement : 100%**