



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 décembre 2009

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 flacon 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

vinflunine

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

L01CA05

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 21 Septembre 2009

Motif de la demande : inscription Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

vinflunine

1.2. Originalité

La vinflunine se lie à la tubuline au niveau ou à proximité des sites de liaison des vincalcaloïdes en inhibant sa polymérisation en microtubules, ce qui perturbe la dynamique des microtubules, arrête les cellules en mitose et induit la mort cellulaire par apoptose.

1.3. 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 . »

1.4. 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. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents antinéoplasiques
L01C	Alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle
L01CA	Vinca-alcaloïdes et analogues
L01CA05	Vinflunine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- ADRIBLASTINE (doxorubicine) et ses génériques
- VELBE (vinblastine)
- METHOTREXATE BELLON (méthotrexate)
- GEMZAR (gemcitabine)
- CISPLATYL (cisplatine)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte deux études de phase II non comparatives (L00070 IN 202 P1 et CA 183001) qui ne seront pas détaillées dans ce document et une étude de phase III comparative (L00070 IN 302 P1) analysée ci-après.

3.1. Efficacité

Etude (L00070 IN 302 P1) de phase III randomisée (2:1) ouverte ayant évalué JAVLOR plus traitement symptomatique optimal versus traitement symptomatique optimal seul chez des patients atteints d'un carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique en échec à une chimiothérapie contenant du platine.

Le traitement symptomatique optimal pouvait comporter des analgésiques, des hormones stéroïdiennes, des transfusions ainsi qu'une radiothérapie palliative.

Critère principal : survie globale, définie comme étant la durée entre la randomisation et la survenue d'un décès quelle qu'en soit la cause.

Critères secondaires¹:

- pourcentage de réponse, délai d'apparition de la réponse, durée de la réponse, pourcentage et durée du contrôle de la maladie et la survie sans progression chez les patients traités par JAVLOR,
- qualité de vie des patients (QdV) (questionnaire EORTC QLQ C30) et bénéfice clinique,
- tolérance.

JAVLOR était administré à deux posologies :

- 320 mg/m² chez les patients ayant un score de performance ECOG/OMS de 0 et n'ayant pas subi d'irradiation préalable de la région pelvienne et
- 280 mg/m² chez les patients ayant un score ECOG/OMS de 1 et les patients ayant un score ECOG/OMS de 0 et ayant reçu une radiothérapie de la région pelvienne. Une augmentation de la posologie à 320 mg/ m² était effectuée chez les patients n'ayant pas présenté une toxicité hématologique à l'issu du premier cycle.

Résultats :

Un total de 370 patients a été randomisé (2 :1) : 253 dans le groupe JAVLOR + traitement symptomatique optimal et 117 dans le groupe traitement symptomatique optimal seul.

L'âge médian des patients était de 64,2 ans.

Les patients inclus avaient un score de performance de 0 à 1 (32% avaient un indice de performance 0) et 45% avaient une clearance de la créatinine (CICr) de plus de 40 ml/mn. Ceux avec une atteinte rénale sévère (CICr de moins 40 ml/mn) représentaient 4% des cas. Une atteinte viscérale était présente chez 74% des patients.

Dans la population ITT, l'objectif 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 également réalisées 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). Dans 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).

¹ voir détails en annexe 1

Une réponse partielle a été observée chez 16 des 253 patients du groupe JAVLOR plus traitement symptomatique optimal. Le délai médian entre la randomisation et la première réponse a été de 2,1 mois. La durée médiane de la réponse a été de 7,4 mois dans le groupe JAVLOR plus traitement symptomatique optimal.

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, $p = 0,0012$.

Au cours de l'étude, 37% des patients ont eu recours à une prescription de morphiniques dans le groupe JAVLOR plus traitement symptomatique optimal versus 29% dans le groupe traitement symptomatique optimal seul.

Une radiothérapie complémentaire à visée symptomatique a été administrée à 23,9% des patients du groupe traitement symptomatique optimal et à 4% des patients traités par JAVLOR plus traitement symptomatique optimal.

L'évaluation de la qualité de vie et le bénéfice clinique n'a pas montré de différence entre les deux groupes.

3.2. Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été rapportés chez 23% des patients du groupe JAVLOR plus traitement symptomatique optimal vs 7% dans le groupe comparateur.

Les effets indésirables hématologiques observés dans le groupe JAVLOR ont été : une neutropénie grades 3-4 rapportée dans 50% des cas, dont 6% de neutropénie fébrile et une anémie de grades 3-4 observée dans 20% des cas. Dans le groupe comparateur l'incidence de la neutropénie grade 3-4 a été de 0,9% et celle de l'anémie de grade 3-4 de 8,1%.

Les effets indésirables non hématologiques ont été rapportés avec une fréquence plus élevée dans le groupe JAVLOR plus traitement symptomatique optimal que dans le groupe traitement symptomatique optimal seul. Ils ont été : asthénie/fatigue (75% vs 61%), constipation (60% vs 25%) et nausées (51% vs 21%), neuropathies périphériques sensitives (24% vs 11%).

Selon le RCP « quelques épisodes d'allongement de l'intervalle QT ont été observés après l'administration de vinflunine. Cet effet pourrait conduire à un risque accru d'arythmies ventriculaires bien qu'aucune arythmie ventriculaire n'ait été observée avec la vinflunine. Néanmoins la vinflunine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un risque élevé d'arythmie cardiaque (par exemple, insuffisance cardiaque congestive, antécédent connu d'allongement de l'intervalle QT, hypokaliémie) ».

3.3. Conclusion

Dans une étude 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 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 également 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.

L'évaluation de la qualité de vie n'a pas montré de différence 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).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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 ;

Intérêt de santé publique :

Les carcinomes urothéliaux à cellules transitionnelles représentent des situations cliniques graves. Toutefois, en termes de santé publique, le fardeau 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 habituelle de l'affection des patients concernés, il existe un besoin thérapeutique non couvert en termes de santé publique.

Au vu des données cliniques, il n'est toutefois pas attendu d'impact de JAVLOR sur la morbi-mortalité et la qualité de vie de ces patients.

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

Le service médical rendu par JAVLOR est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de référence des cancers urothéliaux au stade métastatique est basé sur la chimiothérapie. Depuis 20 ans il n'a jamais pu être montré qu'une spécialité était supérieure à l'association M-VAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine) en termes de taux de réponse et en termes de survie à cinq ans. L'association Gemcitabine-Cisplatine (GC) permet d'obtenir des résultats similaires avec une meilleure tolérance. 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. Actuellement, le M-VAC-HD et le GC sont les deux polychimiothérapies recommandées en première ligne.

En cas d'échec, une chimiothérapie de deuxième ligne peut être recommandée, si l'état général du patient le permet. Il n'y a pas de standard validé. Les séries publiées sur les traitements de deuxième ligne (paclitaxel seul² ou en association à la gemcitabine³, docetaxel seul⁴ ou en association à l'ifosfamide⁵, pemetrexed⁶) 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.

² 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(4):937-40.

³ 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

⁴ 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(5):1853-7.

Au vu d'une activité certaine mais modeste pour une toxicité non nulle, JAVLOR constitue un traitement de deuxième ligne des cancers urothéliaux sans réel bénéfice par rapport aux molécules couramment utilisées dans cette situation.

4.4. Population cible

En 2005, l'incidence du cancer de la vessie en France a été de 9 679⁷

Environ 70% des patients présente des tumeurs superficielles, qui ont tendance à récidiver, mais ne sont généralement pas mortelles, et 30% présente une atteinte invasive du muscle vésicale associée à un risque élevé de décès par métastases à distance⁸. Par ailleurs 15% des tumeurs superficielles peuvent évoluer vers un stade métastatique⁹.

Le pourcentage d'échec à une première ligne a été de 59% dans les études¹⁰. Ces patients pourraient justifier d'une chimiothérapie de seconde ligne soit 2 300 patients par an.

Ainsi, on peut estimer la population cible de JAVLOR dans l'indication de l'AMM à environ 2 300 patients 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.

⁵ 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(1):67-71

⁶ 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(21):3451-7.

⁷ InVS, HCL, Francim, INCa : Présentation des dernières données d'incidence et de mortalité par cancer en France et des tendances des 25 dernières années (1980-2005) - Conférence de presse du 21 février 2008

⁸ Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet* 2009; 374: 239-249.

⁹ Gallagher D.J., Milowsky M.I., Bajorin D.F. Advanced bladder cancer : status of first-line chemotherapy and the search for active agents in the second line setting. *Cancer* 2008; Vol 113 n°6 : 1284-1293.

¹⁰ 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; 17: 3068-307

Annexe 1

- pourcentage de meilleure réponse globale : meilleures réponses complète (RC) et partielle (RP) confirmées, à partir de la date de randomisation jusqu'à la fin du traitement.
- pourcentage de réponse objective : total des pourcentage de RC et RP (calculé à partir de la meilleure réponse confirmée enregistrée depuis la date de randomisation jusqu'à la fin du traitement).
- survie sans progression : calculée depuis la date de randomisation jusqu'à la date de progression ou de décès pour toute cause (selon la première occurrence).
- pourcentage de contrôle de la maladie : total des pourcentage de RC, RP et stabilisation.
- délai d'apparition de la réponse : temps jusqu'à la première RC ou RP chez les patients présentant une réponse confirmée.
- durée de la réponse : calculée chez les patients répondeurs (à savoir RC et RP confirmées) à partir de la date à laquelle les critères de RC ou de RP ont été satisfaits pour la première fois jusqu'à la date de progression de la maladie ou de décès pour toute cause (selon la première occurrence).
- durée de stabilisation : calculée chez les patients stables comme le délai entre la date de randomisation et la documentation de la progression ou le décès pour toute cause.
- durée de contrôle de la maladie : calculée chez les patients stables et les répondeurs (RC et RP confirmées) comme le délai entre la date de randomisation et la documentation de la progression ou le décès pour toute cause.

La durée de la réponse, la durée de stabilisation et la durée de contrôle de la maladie ont été censurées au moment de l'instauration de tout nouveau traitement.

Qualité de vie : L'échelle QdV/état général est le principal paramètre de QdV du questionnaire EORTC (QLQ-C30). Les paramètres QdV secondaires incluaient les 14 autres échelles : les 5 échelles fonctionnelles et les 9 échelles « symptômes ».

- réponse en termes de bénéfice clinique : le principal critère de bénéfice clinique était défini comme une amélioration dans les trois mois suivant la première dose du médicament à l'étude ou de la première visite d'au moins un des paramètres suivants, score de performance, poids, intensité actuelle de la douleur, par rapport au début de l'étude et sans détérioration antérieure ou concomitante d'un autre paramètre (détérioration confirmée une fois trois semaines plus tard au moins).