

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

2 novembre 2005

**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 – rectificatif du 27/04/2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication en première ligne de traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) à cellules B chez les patients ayant des réserves médullaires suffisantes.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

phosphate de fludarabine

### 1.2. Indication

Traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) à cellules B chez les patients ayant des réserves médullaires suffisantes.

Le traitement en première ligne avec Fludara 10 mg doit uniquement être instauré chez les patients en stade avancé de la maladie, Raï stade III/IV (Binet stade C) ou Raï stade I/II (Binet stade A/B) lorsque le patient présente des symptômes associés à la maladie ou une maladie en progression.

### 1.3. Posologie

Fludara 10 mg doit être prescrit par un médecin spécialisé ayant l'expérience de l'utilisation des chimiothérapies cytotoxiques.

#### Adultes

La posologie recommandée est de 40 mg/m<sup>2</sup>/j de surface corporelle administré par voie orale en cure de 5 jours consécutifs tous les 28 jours. Cette posologie équivaut à 1,6 fois la dose recommandée pour l'administration IV de phosphate de fludarabine (25 mg/m<sup>2</sup>/j).

#### Durée du traitement :

La durée du traitement dépend de la réponse et de la tolérance.

Fludara 10 mg doit être administré jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale (rémission complète ou partielle, en général après 6 cures), puis arrêté.

#### Adaptation de la posologie :

La réponse au traitement et la toxicité doivent être attentivement surveillées, et la dose devra être adaptée à chaque patient en fonction de la toxicité hématologique.

Il n'est pas recommandé d'adapter la dose pour la première cure de traitement avec Fludara sauf chez les patients insuffisants rénaux .

Avant la cure, si les taux de polynucléaires neutrophiles et de plaquettes sont trop bas pour permettre l'administration de la dose recommandée et en cas de myélosuppression liée au traitement, la cure envisagée doit être reportée jusqu'à ce que le nombre de polynucléaires neutrophiles soit supérieur à 1,0 x 10<sup>9</sup>/l et celui des plaquettes supérieur à 100 x 10<sup>9</sup>/l. Le traitement ne doit pas être reporté plus de deux semaines.

Au delà de deux semaines, si les taux de polynucléaires neutrophiles et de plaquettes ne sont pas revenus à ces valeurs, la dose devra être réduite, conformément au tableau ci-dessous :

Polynucléaires neutrophiles et/ou plaquettes [10 <sup>9</sup> /l]		Dose de fludarabine
0,5 – 1,0	50 – 100	30 mg/m <sup>2</sup> /j
< 0,5	< 50	20 mg/m <sup>2</sup> /j

La dose ne doit pas être réduite si la thrombocytopénie est liée à la maladie.

Si le patient ne répond pas au traitement après deux cures et ne montre pas ou montre peu de signes de toxicité hématologique, la dose pourra être augmentée avec prudence les cures suivantes.

#### **Patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale**

La dose doit être adaptée chez les patients insuffisants rénaux. Si la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 70 ml/min, la dose doit être diminuée de moitié et un suivi hématologique instauré afin d'évaluer la toxicité. Pour plus d'informations, voir paragraphe 4.4.

Le traitement par Fludara 10mg est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation de Fludara chez les patients insuffisants hépatiques. Chez ces patients, Fludara doit être utilisé avec prudence et administré si le bénéfice escompté dépasse les risques potentiels.

#### **Enfants**

La tolérance et l'efficacité de Fludara 10 mg chez l'enfant n'ont pas été établies.

#### **Sujets âgés**

Les données limitées de l'utilisation de Fludara chez les sujets âgés (> 75 ans) incitent à être prudent chez ces patients.

Pour les patients de plus de 70 ans, la clairance à la créatinine doit être mesurée. Si les valeurs sont comprises entre 30 et 70 ml/min, la dose peut être diminuée de 50 % et une surveillance hématologique étroite doit être instaurée afin d'évaluer la toxicité.

## 2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2005

L : ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS  
L01 : ANTINEOPLASIQUES  
L01B : ANTIMETABOLITES  
L01BB : ANALOGUES DE LA PURINE  
L01BB05 : Fludarabine

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

2.2.1. Médicaments de comparaison  
fludarabine (FLUDARA) 50 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- agents alkylants dont chlorambucil (CHLORAMINOPHENE) ;
- alemtuzumab (MabCampath) ;
- des associations de cytotoxiques (protocoles de chimiothérapies de type CAP, CHOP,...).

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Le dossier déposé par le laboratoire comporte :

- une étude non contrôlée (B 820) dont les résultats ont été comparés aux données historiques de fludarabine (FLUDARA) injectable dans l'indication en première ligne de la LLC.
- quatre études pharmacocinétiques suggérant une bioéquivalence entre la forme par voie orale à la posologie de 40 mg/ m<sup>2</sup> et la forme injectable à la posologie 25 mg/m<sup>2</sup>/j.

**A / Rappel des résultats concernant la forme injectable de fludarabine en traitement de première ligne de la LLC (Cf Avis de la Commission du 24 mars 2004) :**

Le dossier avait comporté quatre études comparatives ouvertes :

- étude CALGB
- étude Spriano
- étude INVERESK
- étude FCGCLL

dont les résultats sont présentés ci-après :

Le taux de rémission complète observé sous fludarabine selon les critères NCI (National Cancer Institut) a été :

- supérieur à celui du chlorambucil (20% contre 4,4%) dans une étude (CALGB) et non différent (19% contre 11%) dans une autre (SPRIANO).
- supérieur à celui du protocole CAP<sup>1</sup> (sans réalisation de myélogramme) (40,1% contre 15,2%) dans une étude (FCGCLL) et non différent (17% contre 7,7%) dans une autre (INVERESK).
- supérieur à celui du protocole CHOP<sup>2</sup>, (40,1% contre 29,6%) dans la seule étude (FCGCLL) réalisée versus ce comparateur.

La durée médiane de rémission a été plus longue sous fludarabine que sous chlorambucil (21,4 mois contre 14,7 mois) ou sous protocole CAP (49,1 mois, et 14,5 mois).

La médiane de survie globale n'a pas différencié 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 de survenue d'infections. Globalement la tolérance de la fludarabine a été moins bonne que celle du chlorambucil et meilleure que celle des protocoles CAP et CHOP.

<sup>1</sup> Cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> Jour 1, Adriamycine 50 mg/m<sup>2</sup> Jour 1, Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> Jour 1, à Jour 5

<sup>2</sup> Cyclophosphamide 300 mg/m<sup>2</sup> Jour 1, doxorubicine 25 mg/m<sup>2</sup> Jour 1, oncovin 1 mg/m<sup>2</sup> jour 1, Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> Jour 1 à Jour 5

## **B/ Etude B 820**

Etude<sup>3</sup> de phase II, non comparative ayant évalué l'efficacité, la tolérance et la qualité de vie sous FLUDARA comprimé chez 81 patients atteints de LLC nouvellement diagnostiquée.

Critère principal : taux de réponse globale (réponse complète et partielle) à la fin du traitement soit après 6 ou 8 cycles.

Critères secondaires : durée de la réponse, délai jusqu'à progression, tolérance, qualité de vie évalué par l'échelle QLQ-C30 et par l'index de qualité de vie de Spitzer.

Les principaux critères d'inclusion étaient un diagnostic de LLC à cellules B, des patients adultes de 75 ans au plus qui n'avaient pas été préalablement traités, en stade A évolutif, B ou C de la classification de BINET et qui nécessitaient un traitement.

Le traitement a consisté en l'administration de FLUDARA par voie orale à la dose de 40 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 5 jours tous les 28 jours pendant 6 cycles.

Huit cycles pouvaient être administrés si une réponse complète n'avait pas été obtenue au bout de 6 cycles.

L'évaluation de l'efficacité du traitement était réalisée à la fin des 6 ou 8 cycles.

L'évaluation de la qualité de vie a été faite à l'entrée dans l'étude, après 3 cycles de traitement et 3 à 5 semaines après la fin du traitement.

## **Résultats :**

L'analyse a porté sur 81 patients. Tous présentaient une leucémie lymphoïde chronique à cellules B non antérieurement traitée, de stade A en progression (18,5%), de stade B (63%) ou C (18,5%).

Les patients étaient âgés de 30 à 75 ans.

Selon les critères NCI, le taux de réponse globale a été de 80,2% dont 12,3% de réponses complètes. Il a été de 71,6% dont 37% de réponse complètes selon les critères IWCLL<sup>4</sup>.

Le délai médian jusqu'à progression a été de 841 jours (environ 28 mois).

La durée médiane de la réponse calculée chez les 65 patients répondeurs a été de 645 jours (environ 21 mois).

La qualité de vie des patients évaluée à partir de l'échelle QLQ-C30 (échelle comptant 30 items) a montré une amélioration des scores émotionnels et des scores d'insomnie par rapport à l'entrée dans l'étude.

### **3.2. Effets indésirables**

Treize patients (16%) ont arrêté prématurément le traitement pour événement indésirable (principalement myélosuppression et infection).

La toxicité de grade 3-4 la plus fréquemment rapportée a été la myélosuppression : granulocytopenie (32,1%), anémie et thrombocytopenie (4,9%). Il a été observé également des troubles digestifs à type de diarrhée (42%) et des troubles de conscience (4,9%).

---

<sup>3</sup> J.-F. Rossi Efficacy and Safety of Oral Fludarabine Phosphate in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 22, No 7 (April 1), 2004: pp. 1260-1267

<sup>4</sup> International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia

### **3.3. Conclusion**

L'évaluation de la forme orale est limitée à une étude clinique de phase II, non comparative chez 81 patients atteints de LLC non prétraités âgés de 30 à 75 ans, dont 15 étaient au stade A progressif de Binet. Selon les critères IWCLL, le taux de réponse globale a été de 71,6% dont 37% de réponse complète. La durée médiane de la réponse calculée chez les 65 patients répondeurs a été d'environ 21 mois.

La toxicité observée a été principalement hématologique et digestive.

L'équivalence d'une dose orale de 40 mg par rapport à une dose intraveineuse de 25 mg en termes d'efficacité comme de tolérance à tous les stades de la maladie, et à tous les âges, est simplement extrapolée à partir de données pharmacocinétiques.

On ne dispose pas de comparaison directe entre FLUDARA voie orale et les traitements de référence.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

La leucémie lymphoïde chronique (stades B et C de BINET) engage le pronostic vital ;  
Cette spécialité 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) ;  
Impact de Santé Public Attendu :

Les leucémies lymphoïdes chroniques sont des affections graves, incurables dans la quasi-totalité des cas. Elles représentent un fardeau de santé publique modéré.

Compte tenu du pronostic actuel associé à la prise en charge habituelle, il existe un besoin thérapeutique en termes de santé publique.

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie de la forme orale de FLUDARA par rapport à celui des autres chimiothérapies et y compris la forme intraveineuse de FLUDARA.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité FLUDARA 10 mg comprimé pelliculé.

Le service médical rendu par FLUDARA comprimé est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

FLUDARA 10 mg comprimé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport FLUDARA 50 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion.

### 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,  $\beta_2$ - $\mu$ globuline élevée, mutation p53,...). Les cas les plus nombreux 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 pour 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<sup>ème</sup> 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 iv + cyclophosphamide.

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-timéthoprime et valaciclovir).

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

La population cible de FLUDARA comprimé dans cette extension d'indication est représentée par les patients atteints de LLC (stades B et C de Binet) en première ligne. Chaque patient recevant ce traitement en général moins d'un an dans le cadre de la première ligne, le nombre de patients traités sera proche du nombre de cas incidents.

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 45% des cas<sup>5</sup>, soit environ 1 000 patients.

Sur ces bases, la population cible de FLUDARA comprimé dans cette extension d'indication serait d'environ 1 000 cas par an.

#### **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

Il est adapté aux conditions de prescription

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

---

<sup>5</sup> JL. Binet et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981 Jul 1;48(1):198-206.