



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 décembre 2007

ATRIANCE 5 mg/ml, solution pour perfusion
Boîte de 6 flacons (571 348-9)

GlaxoSmithkline

nélarabine

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Statut de médicament orphelin

Date de l'AMM centralisée accordée « sous circonstances exceptionnelles »: 22 août 2007

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes de cette spécialité pharmaceutique.

L'agence européenne du médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et si nécessaire le RCP sera mis à jour.

Motif de la demande : inscription collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

nélarabine

1.2. Indication

« La nélarabine est indiquée dans le traitement des patients ayant une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T) ou un lymphome lymphoblastique à cellules T, non répondeurs ou en rechute après au moins deux lignes de chimiothérapie.

En raison de la faible population de patients dans ces pathologies, les informations étayant ces indications sont basées sur des données limitées. »

1.3. Posologie

« La nélarabine doit être administrée uniquement par voie intra-veineuse, et sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents cytotoxiques. La nélarabine doit être administrée non diluée.

L'hémogramme comprenant la numération plaquettaire doit être régulièrement contrôlé.

Il est recommandé aux patients traités par nélarabine de recevoir une hydratation intraveineuse conformément aux pratiques médicales usuelles pour la prise en charge de l'hyperuricémie chez les patients susceptibles de développer un syndrome de lyse tumorale. Pour les patients susceptibles de développer une hyperuricémie, l'utilisation de l'allopurinol doit être envisagée.

Adultes et adolescents (âgés de 16 ans ou plus) :

Chez l'adulte, la posologie recommandée de nélarabine est de 1 500 mg/m², administrée par voie intraveineuse durant deux heures par jour, les 1er, 3ème et 5ème jours et ce, tous les 21 jours.

Enfants et adolescents (âgés de 21 ans ou moins) :

Chez l'enfant, la posologie recommandée de nélarabine est de 650 mg/m², administrée par voie intraveineuse durant une heure par jour, pendant 5 jours consécutifs et ce, tous les 21 jours.

Dans les études cliniques, les posologies de 650 mg/m² et 1 500 mg/m² ont été étudiées chez les patients âgés de 16 à 21 ans. L'efficacité et la tolérance ont été similaires pour les 2 schémas posologiques. Le médecin devra considérer la posologie la plus adaptée quand il traite un patient dans cette tranche d'âge.

Les données de pharmacologie clinique sont limitées chez les patients âgés de moins de 4 ans. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2007

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01 : Agents antinéoplasiques
L01B: Antimétabolites
L01BB : Analogues de purine
L01BB07 : nélarabine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

En pédiatrie :

Dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T : EVOLTRA (Clofarabine)

Dans le traitement du lymphoblastique à cellules T : Néant

Chez l'adulte :

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les médicaments indiqués à différents stades du traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique ou du lymphome lymphoblastique à cellules T, principalement les spécialités à base de daunorubicine, de cytarabine et d'étoposide.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comporte 2 études :

- étude PGAA2002 (CALGB19801) réalisée chez l'adulte (De Angelo et al, 2007 ; Cohen et al, 2006).
- étude PGAA2001 (COG P9673) réalisée en pédiatrie (Berg et al, 2005 ; Cohen et al, 2006).

3.1. Efficacité

A/ Chez l'adulte

Etude PGAA2002

Etude de phase II non comparative ayant inclus 39 patients adultes atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T) ou d'un lymphome lymphoblastique à cellules T (LL-T), réfractaires ou en rechute à au moins un traitement d'induction.

La nélarabine a été administrée à la posologie de 1 500 mg/m²/jour par voie intraveineuse, les 1^{er} jour, 3^{ème} jour et 5^{ème} jour de chaque cycle de 21 jours.

Les critères primaires d'efficacité ont été les taux de réponse suivants : « complète », « complète sans récupération hématologique » et « partielle », définies ainsi :

- la réponse complète correspond à une disparition de la maladie (pourcentage de blastes dans la moelle osseuse \leq 5%, pas de signes cliniques de la maladie) et à une récupération hématologique complète (absence de blastes circulants, plaquettes $>$ 100 000 / μ l, neutrophiles $>$ 1 500 / μ l) ;
- la réponse complète sans récupération hématologique correspond à une disparition de la maladie avec un pourcentage de blastes de la moelle osseuse \leq 5% et avec une récupération hématologique partielle.
- la réponse partielle était définie par un pourcentage de blastes \leq 25% pour la LAL ; et pour le LL-T par une réduction \geq 50% de la somme des diamètres des lésions.

La durée de la réponse et la médiane de survie globale ont été des critères secondaires d'évaluation.

Résultats :

L'âge moyen des patients était de 34 ans (extrêmes : 16 – 66 ans).

Près de trois quart des patients (28/39) inclus étaient en rechute ou réfractaires à au moins deux traitements d'induction antérieurs (population de l'AMM).

Vingt-six patients avaient une LAL-T à l'inclusion et 13 avaient un LL-T.

Une réponse complète a été observée chez 5 des 28 patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs. La durée de cette réponse a été variable, comprise entre 15 et plus de 195 semaines. Il a été observé également une réponse complète sans récupération hématologique totale chez un patient.

Dans ces deux catégories de réponse, le temps nécessaire à l'obtention d'une réponse complète a été de 2,9 à 11,7 semaines. Les durées de réponse (n = 6) ont été comprises entre 15 et 195 semaines.

La médiane de survie globale a été de 20,6 semaines [IC 95 % : 10,4 - 36,4] et le taux de survie à un an de 29% [IC 95 % : 12% - 45%].

Deux des 6 patients répondeurs (réponse complète, réponse complète sans récupération hématologique totale) ont reçu une greffe de cellules souches : un patient était vivant au dernier suivi et le deuxième patient est décédé suite à un rejet de greffe 10 mois après.

B/ Chez l'enfant

Etude PGAA2001

L'efficacité et la tolérance de la nélarabine ont été évaluées dans une étude de phase II non comparative ayant inclus 151 patients âgés de 21 ans ou moins, atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T ou d'un lymphome non hodgkinien à cellules T (principalement des LAL-T) parmi lesquels 39 étaient en échec ou réfractaires à au moins deux traitements d'induction antérieurs (population de l'AMM).

Dans le sous groupe de patients en échec ou réfractaires à au moins deux traitements antérieurs, la nélarabine a été administrée à la posologie de 650 mg/m²/jour par voie intraveineuse durant une heure par jour, pendant 5 jours consécutifs, tous les 21 jours.

Les critères primaires d'efficacité ont été les taux de réponse suivants : complète, complète sans récupération hématologique et partielle. Les définitions de ces critères étaient identiques à ceux de l'étude chez l'adulte.

Résultats :

Les résultats présentés portent uniquement sur la population AMM (39 enfants).

L'âge médian des patients était de 10,9 ans (extrêmes : 2,5 – 20 ans).

Trente patients avaient une LAL-T à l'inclusion et 9 avaient un lymphome lymphoblastique.

L'atteinte extra-médullaire était présente chez 17 patients.

Huit patients avaient antérieurement reçu une greffe : une greffe allogénique chez 6 patients et une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez 2 patients.

Sur ces 39 patients, 5 ont eu une réponse complète et 4 une réponse complète sans récupération hématologique complète. Chez ces 9 patients, la durée médiane de réponse a été de 12,3 semaines, la médiane de survie globale a été de 13,1 semaines [IC 95 % : 8,7 - 17,4] et la survie à un an de 14 % [IC 95 % : 3% - 26%]. Quatre enfants ont bénéficié par la suite d'une greffe de cellules souches.

3.2. Tolérance

Chez l'adulte comme chez l'enfant, les événements indésirables les plus fréquents ont été hématologiques (anémie, neutropénie et thrombopénie survenues dans un 1/3 des cas chez l'enfant et 2/3 des cas chez l'adulte) et neurologiques (1/3 des cas chez l'enfant et dans environ la moitié des cas chez l'adulte, principalement une neuropathie sensitive périphérique).

3.3. Conclusion

Les résultats d'efficacité et de tolérance de la nélarabine chez l'adulte sont issus d'une étude de phase II, non comparative ayant inclus 28 patients atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T) ou d'un lymphome lymphoblastique à cellules T, réfractaires ou en rechute à au moins deux traitements d'induction antérieurs.

Il a été observé une réponse hématologique complète chez 5 des 28 patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs. La durée de cette réponse a été variable, comprise entre 15 semaines et plus de 195 semaines. Il a été observé également une réponse complète sans récupération hématologique totale chez un patient.

La médiane de survie globale a été de 20,6 semaines [IC 95 % : 10,4 - 36,4] et le % de survie à un an de 29 % [IC 95 % : 12% - 45%].

Le traitement par nélarabine a permis la réalisation d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques chez 2 des 6 patients répondeurs.

Chez l'enfant, les données d'efficacité et de tolérance de la nélarabine sont fondées sur une étude de phase II non comparative ayant inclus 39 enfants atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T ou d'un lymphome lymphoblastique à cellules T en échec ou réfractaires à au moins deux traitements antérieurs.

Il a été observé une réponse hématologique complète chez 5 patients et une réponse complète sans récupération hématologique complète chez 4 patients.

Chez ces 9 patients, la durée médiane de réponse a été de 12,3 semaines, la médiane de survie globale a été de 13,1 semaines [IC 95 % : 8,7 - 17,4] et la survie à un an de 14 % [IC 95 % : 3% - 26%].

Le traitement par nélarabine a permis la réalisation d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques chez 4 parmi les 9 patients répondeurs.

Les données de tolérance sont actuellement limitées. Le principal risque identifié est une toxicité neurologique, notamment une neuropathie sensitive périphérique.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont des proliférations clonales malignes de cellules hématopoiétiques immatures qui envahissent la moelle osseuse puis le sang périphérique et, finalement, de nombreux organes. Le lymphome lymphoblastique est considéré comme une variante lymphomateuse de la LAL où l'atteinte extra médullaire est prédominante, contrastant avec un taux de blastes médullaires inférieur à 25%. Il s'agit d'affections graves mettant en jeu le pronostic vital ;

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important ;

Il existe une alternative médicamenteuse chez les patients de moins de 21 ans dans le traitement des LAL à cellules T ;

Intérêt de santé publique attendu :

En termes de santé publique, malgré la gravité de ces maladies, le fardeau représenté par la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T) et le lymphome lymphoblastique à cellules T (LL-T) est faible compte tenu du faible nombre de patients atteints.

L'amélioration de la prise en charge des LAL-T et LL-T est un besoin thérapeutique qui s'inscrit dans le cadre du besoin de santé publique qu'est l'amélioration de la prise en charge du cancer (priorité GTNDO¹, Plan maladies rares).

Dans la mesure où elle faciliterait le recours à la greffe allogénique, il est attendu de cette spécialité un impact en termes de morbi-mortalité qui, au vu des données disponibles (ne comportant pas de comparaison formalisée avec des données historiques de morbi-mortalité), ne peut être que faible.

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. La spécialité ATRIANCE ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

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

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Chez l'adulte, la Commission attribue à la spécialité ATRIANCE une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans le traitement de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T) ou du lymphome lymphoblastique à cellules T, non répondeurs ou en rechute après au moins deux lignes de chimiothérapie. En effet, dans cette population où aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable, ATRIANCE peut faciliter l'accès à une greffe allogénique pour certains patients.

En pédiatrie, ATRIANCE partage le niveau d'ASMR II (important) attribué par la Commission à EVOLTRA le 13 décembre 2006. En effet, dans cette population où aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable, ATRIANCE peut faciliter l'accès à une greffe allogénique pour certains patients.

¹ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le lymphome lymphoblastique est considéré comme une variante lymphomateuse de la LAL où l'atteinte extra médullaire est prédominante, contrastant avec un taux de blastes médullaires inférieure à 25%. Sa prise en charge est identique à celle des LAL à cellules T. Lors d'une première rechute de LAL à cellules T, la majorité des patients reçoivent une association de cytotoxiques dans le cadre d'un traitement de ré-induction. Le taux de rémission complète observé dans les études est de plus de 80% chez l'enfant et de 30-76% chez l'adulte. En dépit de l'obtention d'une rémission, les patients traités par chimiothérapie seule sont considérés à haut risque de rechute en l'absence de greffe allogénique s'il existe un donneur ou à défaut une autogreffe. Le taux de survie sans maladie à long terme est beaucoup plus élevé chez l'enfant après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (70%) que chez l'adulte.

Dans les situations de rechute, l'obtention d'une rémission complète, ou à défaut, d'une éradication substantielle des blastes, est considérée comme un prérequis indispensable à la réalisation d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette greffe est, à ce stade, la seule possibilité thérapeutique potentiellement curative².

Chez l'adulte, Atriance représente une nouvelle option thérapeutique chez les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T ou de lymphome lymphoblastique à cellules T en échec réfractaires après au moins deux lignes de traitement principalement en facilitant l'accès à une greffe allogénique pour certains patients.

Chez l'enfant, Atriance représente une alternative à la clofarabine (Evoltra) dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T et une nouvelle option dans le traitement du lymphome lymphoblastique, en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement en facilitant l'accès à une greffe allogénique pour certains patients.

Une surveillance attentive des patients traités par ATRIANCE est recommandée afin de détecter tout signe et symptôme évocateur d'une toxicité neurologique : une somnolence, une confusion mentale, des convulsions, une ataxie, des paresthésies et une hypoesthésie. Le traitement par nélarabine devra être interrompu dès l'apparition des premiers signes d'effet indésirable neurologique de grade 2 ou plus selon la classification NCI – CTCAE.

4.4. Population cible

La population cible d'Atriance est représentée par les enfants et les adultes ayant une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T) ou un lymphome lymphoblastique (LLT), réfractaires ou en rechute après au moins deux lignes de chimiothérapie.

En 2000, l'incidence des leucémies aiguës était estimée à 2591 cas par an dont 465 cas d'enfants et d'adolescents âgés de moins de 20 ans.

D'après avis d'expert, les LAL-T représenteraient environ 15% des leucémies aiguës chez l'enfant et 5% chez l'adulte, soit 70 et 85 cas par an respectivement.

Environ 15% des enfants et 25% des adultes sont traités par une troisième ligne de chimiothérapie par an (avis d'experts), soit 10 enfants et 22 adultes.

En 2000, l'incidence des lymphomes non hodgkinien était estimée à 9 908 cas par an dont 281 enfants et adolescents âgés de moins de 20 ans.

La part de la LL-T chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien est d'environ 3% chez l'adulte et de 30% chez l'enfant².

Environ 10% des enfants et des adultes sont traités par une troisième ligne de chimiothérapie par an (avis d'experts), soit 30 adultes et 1 enfant.

Ainsi la population cible totale d'Atriance est estimée à environ 60 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.

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