

AVIS DE LA COMMISSION

10 novembre 2004

GEMZAR 200 mg, lyophilisat pour usage parentéral (IV)

Flacon de 10 ml

GEMZAR 1000 mg, lyophilisat pour usage parentéral (IV)

Flacon de 50 ml

Laboratoires LILLY FRANCE S.A.

gemcitabine

Liste I - Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 22 juin 1996

Rectificatif AMM : 24 décembre 1999 – 15 mars 2004

Inscrits sur la liste Collectivités

Motif de la demande : inscription collectivités dans l'extension d'indication : « Cancer du sein métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante, en association au paclitaxel. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée »

Secrétariat Général de la Commission de la transparence

1 -CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

gemcitabine

1.2 Originalité

Sans objet

1.3 Indications

La gemcitabine est indiquée dans le traitement des patients atteints :

- de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique,
- d'adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique,
- de cancer de la vessie au stade invasif,
- **de cancer du sein métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante, en association au paclitaxel. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée.**

1.4 Posologie

- Cancer bronchique non à petites cellules, adénocarcinome du pancréas
cancer de la vessie, au stade invasif : voir RCP

- **Cancer du sein**

Utilisation en association avec le paclitaxel :

Administration au jour 1 du paclitaxel (175 mg/m²) en perfusion intraveineuse d'environ 3 heures suivie de l'administration de gemcitabine (1 250 mg/m²) en perfusion intraveineuse de 30 minutes aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Une réduction de dose pendant ou avant chaque cycle pourra être envisagée en fonction de la tolérance individuelle des patients.

- **Quelle que soit l'indication**

Les patients recevant de la gemcitabine doivent être soumis avant chaque administration à une surveillance hématologique : numération formule sanguine et plaquettes. Si nécessaire, la dose de gemcitabine sera adaptée (cf. RCP)

Un examen clinique et des contrôles périodiques des fonctions hépatique et rénale devront être faits afin de détecter une toxicité non-hématologique. Les doses pourront être réduites avant chaque administration de la chimiothérapie en fonction de la tolérance individuelle des patients. Le traitement pourra être suspendu, suivant l'avis du médecin, jusqu'à résolution de la toxicité.

Patients âgés : la gemcitabine a été bien tolérée par les patients de plus de 65 ans. Les données pharmacocinétiques suggèrent que l'âge n'a pas d'effet sur le métabolisme du médicament.

Enfants : la gemcitabine n'a pas été étudiée chez les enfants.

2 - MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement dans la classification ATC 2003

L	:	Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	:	Agents antinéoplasiques
L01B	:	Antimétabolites
L01BC	:	Analogues de la pyrimidine
L01BC05	:	Gemcitabine

2.2 Médicaments de comparaison

- capécitabine (XELODA)

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique :

Anthracyclines :

- doxorubicine (ADRIBLASTINE) et les spécialités à base de doxorubicine
- épirubicine (FARMORUBICINE)

Autres agents intercalants :

- mitoxantrone (NOVANTRONE)

Alkylants :

- cyclophosphamide (ENDOXAN ASTA)
- mitomycine C (AMETYCINE)
- ifosfamide (HOLOXAN)

Antimétabolites :

- fluorouracile (FLURO-URACILE ICN) et les spécialités à base de fluorouracile
- méthotrexate (LEDERTREXATE) et les spécialités à base de méthotrexate

Agents du fuseau :

- vinblastine (VELBE)
- vinorelbine (NAVELBINE)

Taxanes :

- paclitaxel (TAXOL)
- docétaxel (TAXOTERE)

Dérivés de la podophyllotoxines :

- étoposide (VEPESIDE SANDOZ)

3 -ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Trois études ont été déposées dans le dossier dont deux études de phase II et une étude de phase III.

3.1 Efficacité

Etude de phase II S024

Etude de phase II, à bras unique chez 40 patientes atteintes d'un cancer du sein en rechute locale, inopérable ou métastatique.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité de l'association gemcitabine - paclitaxel chez ces patientes.

Posologies :

En cycles de 21 jours avec un maximum de dix cycles :

GEMZAR : 1200 mg/m² en perfusion à J1 et J8,

paclitaxel : 175 mg/m² en perfusion à J1 avant l'administration de gemcitabine.

Critères de jugement principaux :

- taux de réponse objective (réponse complète et partielle)
- durée de réponse

Critères secondaires : temps jusqu'à progression de la maladie, survie globale, tolérance.

Résultats :

Un traitement antérieur par anthracyclines en adjuvant /néo-adjuvant avait été instauré chez 26 des 27 patientes traitées par chimiothérapie.

Les taux de réponse objective ont été de 40% (14/35) dont 5,5% de réponse complète. La durée médiane de la réponse a été de 12 mois et la médiane de survie globale de 25,7 mois.

Etude de phase II Delfino (Delfino, Oncology 2003)

Etude de phase II, à bras unique chez 45 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et/ou localement avancé en 1^{ère} ligne de traitement métastatique.

Traitements étudiés

En cycle de 21 jours avec un maximum de 8 cycles :

- GEMZAR 1 200 mg/m² en perfusion à J1 et J8

- paclitaxel 175 mg/m² en perfusion à J1 avant l'administration de la gemcitabine.

Critères de jugement principaux :

- taux de réponses objectives (réponse complète et partielle)
- durée de réponse

Critères secondaires : temps jusqu'à progression de la maladie, survie globale, tolérance.

Résultats :

Un traitement antérieur par anthracyclines en adjuvant /néo-adjuvants avait été instauré chez 12 des 27 patientes traitées par chimiothérapie.

Les taux de réponse objective ont été de 66,7% (30/45) dont 22,2% de réponse complète. La durée médiane de la réponse a été de 18 mois et la médiane de survie globale de 19 mois.

Etude de phase III (JHQQ)

Etude de phase III, ouverte, randomisée, ayant comparé l'efficacité de l'association gemcitabine -paclitaxel au paclitaxel en monothérapie chez des patientes atteintes de cancer du sein en rechute locale, inopérable ou métastatique, ayant reçu une chimiothérapie adjuvante ayant comporté une anthracycline.

Traitements étudiés

En cycles de 21 jours :

Bras gemcitabine+paclitaxel ((N= 267): gemcitabine 1250 mg/m² à J1 et J8, paclitaxel 175 mg/m² à J1 avant l'administration de la gemcitabine.

Bras paclitaxel (N=262) : paclitaxel 175 mg/m² en perfusion à J1

Les patientes étaient traitées jusqu'à l'apparition d'une progression de la maladie ou d'une toxicité inacceptable.

L'analyse intermédiaire a été réalisée sur un critère principal (temps jusqu'à progression) différent de celui qui était prévu par l'analyse finale (survie globale). Seuls sont disponibles les résultats de l'analyse intermédiaire.

1/ Analyse intermédiaire réalisée après l'observation de progression chez les 400 premières patientes :

Critère principal : temps jusqu'à progression documentée de la maladie

Critères secondaires : survie sans progression, taux de réponse objective, durée de la réponse, survie globale, mesure de la qualité de vie

Résultats :

Les résultats présentés sont ceux d'une d'analyse intermédiaire réalisée après l'observation d'une progression tumorale chez les 400 premières patientes.

Presque toutes les patientes (97%) avaient préalablement reçu des anthracyclines en situation adjuvante ou néoadjuvante.

	gemcitabine+paclitaxel (N= 267)	paclitaxel (N=262)	p
Taux de réponses objectives	39,3%	25,6%	0,0007
- Réponses complètes	6,7%	4,2%	
- Réponses partielles	32,6%	21,4%	
Temps jusqu'à progression de la maladie	5,4 mois	3,5 mois	0,0013
Durée médiane de la réponse	8,8 mois	7,2 mois	0,4158
Médiane de survie sans progression de la maladie	5,3 mois	3,5 mois	0,0021

Le temps jusqu'à progression a été supérieur de près de 2 mois sous gemcitabine – paclitaxel par rapport au paclitaxel seul.

Le taux de réponse objective a été supérieur dans le groupe gemcitabine –paclitaxel (39,3%) à celui du groupe paclitaxel seul (25,6%). La qualité de vie n'a pas été statistiquement différente entre les deux bras de traitement.

2/ Analyse intermédiaire réalisée après la survenue de 343 décès :

Lors de l'analyse intermédiaire demandée par les autorités (AFSSAPS) et réalisée après la survenue de 343 décès, la médiane de survie globale a été de 18,5 mois dans le groupe traité par l'association contre 15,8 mois dans le groupe monothérapie (p=0,0182).

3.2 Tolérance

La toxicité observée au cours de ces études de phase II a été une toxicité attendue et principalement hématologique, le plus fréquemment sous la forme de neutropénie, exceptionnellement de neutropénie fébrile.

Dans l'étude comparative et par rapport au profil de tolérance de chacun des produits, l'association a montré :

- une toxicité hématologique plus fréquente, principalement neutropénique (48,5% contre 10,8% pour les grades 3 et 4),
- une toxicité non hématologique de même nature que celle du paclitaxel, avec des neuropathies périphériques plus fréquentes (8,4% contre 4,3% pour les grades 3 et 4).

3.3 Conclusion

Sur des résultats d'analyse intermédiaire, le temps jusqu'à progression a été supérieur de près de 2 mois sous gemcitabine –paclitaxel par rapport à celui sous paclitaxel seul.

Le taux de réponse objective a été supérieur dans le groupe gemcitabine –paclitaxel (39,3%) à celui du groupe paclitaxel seul (25,6%). La médiane de survie globale a été de 18,5 mois dans le groupe traité par l'association contre 15,8 mois dans le groupe monothérapie (p=0,0182). Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux traitements sur la qualité de vie.

4 -CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

Le cancer du sein métastatique engage le pronostic vital ;

Il s'agit d'un traitement à visée curative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Cette spécialité est un médicament de seconde intention après échec aux anthracyclines ;

Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Impact de Santé Public Attendu :

En termes de santé publique, le poids représenté par le cancer du sein métastatique est important.

L'impact de GEMZAR sur la mortalité est faible et n'est pas documenté en termes de qualité de vie.

En conséquence, la spécialité GEMZAR a un impact de santé public attendu faible.

Le service médical rendu par GEMZAR est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

GEMZAR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la stratégie thérapeutique actuelle du cancer du sein métastatique.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Au stade métastatique du cancer du sein, un traitement systémique (chimiothérapie, hormonothérapie) améliore souvent la qualité de vie et peut prolonger la survie.

En cas d'échec des chimiothérapies à base d'anthracyclines, des traitements à base de taxanes, vinorelbine, gemcitabine peuvent être utilisés. Actuellement, l'association capécitabine - taxotère a pris une place importante dans le traitement des formes résistantes aux anthracyclines.

4.4 Population Cible

En 2000, l'incidence du cancer du sein a été d'environ 42 000 patientes (rapport de la Commission d'orientation sur le cancer 2003).

Le nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique après échec d'une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante à base d'anthracycline est estimé à partir des données et hypothèses suivantes :

- 28% des patientes sont à un stade métastatique (hors stade métastatique d'emblée) selon les données Louis Harris 2003
- 85% de ces patientes métastatiques sont traitées par chimiothérapie (avis d'experts) soit 10 000 patientes
- selon les données de l'étude Taxtrack (étude non publiée), 60% des patientes en 1^{ère} ligne métastatique ne sont pas traitées par une anthracycline, et donc éligibles à un traitement par GEMZAR en 1^{ère} ligne métastatique.

Sur ces bases, la population cible de GEMZAR dans cette extension d'indication serait de l'ordre de 6 000 patientes.

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 cette extension d'indication.