

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
25 juin 2014****LEUSTATINE 1 mg/ml, solution pour perfusion**

Boîte de 1 flacon de 10 ml (CODE CIP : 34009 561 242 3 7)

Boîte de 7 flacons de 10 ml (CODE CIP : 34009 558 495 1 3)

Laboratoire JANSSEN CILAG

DCI	Cladribine
Code ATC (année)	L01BB04 (analogue de purine)
Motif de l'examen	<b>Réévaluation de l'ASMR suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 10 octobre 2013 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Traitement de la leucémie à tricholeucocytes »</b>

<b>SMR</b>	<b>Maintien du SMR important</b>
<b>ASMR</b>	<b>Au même titre que NIPENT (pentostatine), la Commission considère que la spécialité LEUSTATINE (cladribine) apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) en termes d'efficacité dans la prise en charge de la leucémie à tricholeucocytes.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Comme NIPENT (pentostatine), LEUSTATINE (cladribine) est un traitement de référence de première ou de deuxième ligne de la leucémie à tricholeucocytes.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure nationale) : 05/09/1994
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière réservée aux spécialistes et services de cancérologie, d'hématologie et d'oncologie médicale. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2013 L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 : Antinéoplasiques L01B : Antimétabolites L01BB : Analogues de la purine L01BB04 : Cladribine

## 02 CONTEXTE

Dans le cadre de la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Organisation des Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de spécialités, dont la spécialité **LEUSTATINE 1 mg/ml, solution pour perfusion**, objet du présent avis.

Du fait de l'ancienneté de l'inscription, l'ASMR n'avait pas été appréciée par la Commission telle qu'à ce jour. Dans son avis de novembre 1994, la Commission de la transparence avait estimé, dans le paragraphe Stratégie thérapeutique, que « LEUSTATINE, de par ses modalités d'administration qui ne nécessitent qu'une cure de 7 jours, pour une efficacité sensiblement égale ou supérieure aux alternatives existantes représente donc un apport thérapeutique important. »

La spécialité LEUSTATINE 1 mg/ml, solution pour perfusion, a été inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics par arrêté du 06/12/1994 publiée au Journal Officiel du 17 décembre 1994 pour la présentation de 7 flacons de 10 ml (et JO du 24 février 1999 pour la présentation en flacon unitaire). Par l'arrêté du 4 avril 2005, publié au Journal Officiel du 10 mai 2005, cette spécialité a été inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières.

Une autre spécialité, NIPENT (pentostatine), également indiquée dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes, fait l'objet d'une réévaluation de l'ASMR dans le cadre de cette saisine et d'un avis séparé. En revanche, la spécialité LITAK, à base de cladribine comme LEUSTATINE, mais administrée par voie S.C. n'entre pas dans le champ de cette saisine. Dans l'avis de la Commission de la Transparence du 27/10/2004, la Commission a reconnu une ASMR de niveau IV, par rapport à la cladribine administrée par voie intraveineuse (LEUSTATINE), en raison de l'amélioration de la qualité de vie par une diminution du recours à l'hospitalisation.

Cette spécialité est inscrite sur la liste sécurité sociale et agréée aux Collectivités (Journal Officiel du 31 mars 2005) et est également inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières (Journal Officiel du 10 mai 2005). Suite à l'évaluation de NIPENT et LEUSTATINE, la Commission souhaite réévaluer cette spécialité qui fera l'objet d'un avis ultérieur.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« Traitement de la leucémie à tricholeucocytes. »

## 04 POSOLOGIE

---

« Dose usuelle : le traitement recommandé consiste en une cure unique de LEUSTATINE administrée en perfusion intraveineuse continue pendant 7 jours consécutifs à raison de 0,1 mg/kg/jour (3,6 mg/m<sup>2</sup>/jour).

Si le patient ne répond pas à une première cure de LEUSTATINE en traitement d'une leucémie à tricholeucocytes, il est peu vraisemblable qu'il tire un quelconque bénéfice d'une cure ultérieure. Cependant, l'expérience limitée disponible semble indiquer qu'un résultat supplémentaire peut être obtenu par un deuxième traitement chez les patients qui rechutent après avoir répondu au traitement initial. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

La leucémie à tricholeucocytes est une hémopathie lymphoïde chronique à cellules B matures de morphologie particulière. Il s'agit d'une maladie rare de l'adulte (environ 2% de l'ensemble des leucémies). L'âge moyen de survenue est de 55 ans, avec une prédominance masculine (80% des cas). La leucémie à tricholeucocytes est souvent d'évolution lente. La survie globale à 5 ans est de 95-98%.

La présentation clinique comprend une splénomégalie (dans plus de 80% des cas), une hépatomégalie (dans 10 à 20% des cas) et des adénopathies (dans moins de 10% des cas). Dans 90% des cas, une mono, bi ou pancytopenie est observée et dans 10% une normo ou une hyperleucocytose. Les complications incluent des infections récurrentes, des saignements, une anémie et une rupture splénique.

Les critères amenant à instaurer un traitement sont principalement la présence de symptômes, d'une cytopénie importante et d'infections récurrentes. Un traitement est généralement justifié pour 85% des patients atteints.

Historiquement, le traitement de choix consistait en une splénectomie qui a ensuite été supplantée, dans les années 1980, par l'interféron. Ce traitement permettait d'induire des réponses partielles dans la majorité des cas mais avec un pourcentage de réponses complètes faible (0- 40%).

Actuellement, le traitement de première intention de la leucémie à tricholeucocytes consiste généralement en une chimiothérapie par analogue de purine qui permet d'obtenir une rémission complète ou partielle chez environ 90% des patients :

- pentostatine (NIPENT) à la posologie de 4 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines en perfusion I.V. (AMM obtenue en 1993) ;
- cladribine administrée en perfusion I.V. continue pendant 7 jours à la posologie de 0,1 mg/kg/j (3,6 mg/m<sup>2</sup>/j) (LEUSTATINE, AMM obtenue en 1994) ou en perfusion sous-cutanée à la posologie de 0,14 mg/kg pendant 5 jours (LITAK, AMM obtenue en 2004).

A noter : LITAK 2 mg/ml, solution injectable dispose du statut de médicament orphelin. Cette spécialité, qui s'administre par voie sous-cutanée (en une cure), est inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux Collectivités.

Pour information, les données d'efficacité décrites dans son RCP sont les suivantes :

Dans l'étude pivot non comparative réalisée chez 63 patients atteints de leucémie à tricholeucocytes (33 cas nouvellement diagnostiqués et 30 cas de rechute ou de maladie en progression), le pourcentage de réponse globale a été de 97% avec rémission durable et 73% des patients continuaient de bénéficier d'une rémission complète au bout de quatre années de suivi. Dans son avis du 27/10/2004, la Commission de la transparence avait estimé qu'à dose équivalente, le pourcentage de réponse globale obtenue avec la cladribine administrée par voie SC est comparable à celui rapporté dans la littérature pour la cladribine par voie intraveineuse et que « Par rapport à la cladribine administrée par voie intraveineuse (LEUSTATINE), LITAK apporte une ASMR mineure (niveau IV) pour l'amélioration de la qualité de vie par une diminution du recours à l'hospitalisation. »

Une prévention des infections à Virus *Herpes Simplex* et à *Pneumocystis Jiroveci* est préconisée chez les patients traités par cladribine ou pentostatine<sup>1</sup>.

Des rechutes surviennent généralement dans 30 à 40% des cas.

En cas de rechute tardive (plus de 12 mois après le traitement initial), un retraitement peut être envisagé par l'analogue de purine administrée initialement ou par l'autre.

En cas de rechute précoce ou en l'absence d'obtention d'une réponse complète, les alternatives comprennent l'administration de l'autre analogue de purine ou l'interféron alpha.

En cas de rechute, le rituximab est cité dans les recommandations. Des données préliminaires, non validées par une AMM, suggèrent une efficacité du rituximab en association ou non aux analogues des purines. Cette alternative doit être évaluée dans le cadre d'essais thérapeutiques.

La splénectomie est devenue et demeure une indication d'exception, réservée notamment aux patients réfractaires, très pancytopéniques ou ayant une splénomégalie volumineuse et symptomatique.

---

<sup>1</sup> Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant\*. Br J Haematol 2012, Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B, Else M, Catovsky D; British Committee for Standards in Haematology

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres spécialités ayant une AMM dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes au sein de la classe des analogues de purine.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identi que oui / non	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>LITAK</b> 2 mg/ml, solution injectable (cladribine)  LIPOMED	oui	27/10/2004	important	Par rapport à la cladribine administrée par voie intraveineuse (LEUSTATINE), LITAK apporte une ASMR mineure (niveau IV) pour l'amélioration de la qualité de vie par une diminution du recours à l'hospitalisation.	Oui, en ville et aux Collectivités
<b>NIPENT</b> 10 mg, poudre pour solution pour injection / perfusion (pentostatine)  HOSPIRA	oui	02/02/2005	important	Non disponible	Oui, aux Collectivités

\*classe pharmaco-thérapeutique

### 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

#### ► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous les comparateurs cliniquement pertinents de LEUSTATINE (cladribine).

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui /Non/	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Etats-Unis	Oui	As single agent treatment for both untreated and alpha-interferon-refractory hairy cell leukaemia patients with active disease as defined by clinically significant anemia, neutropenia, thrombocytopenia, or disease-related symptoms
Belgique	Oui	Leucémie à tricholeucocytes
Espagne	Oui	Leucémie à tricholeucocytes
Grèce	Oui	Leucémie à tricholeucocytes chez les patients en échec à un traitement standard Leucémie lymphoïde chronique à cellules B chez des patients en échec ou dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement standard contenant au moins un agent alkylant
Pays-Bas	Oui	Leucémie à tricholeucocytes Leucémie lymphoïde chronique à cellules B chez des patients en échec ou dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement standard contenant au moins un agent alkylant
Allemagne	Non	-
Finlande		-
Italie		-
Norvège		-
Portugal		-
Royaume-Uni		-
Suède		-
Suisse		-
Autriche		Non disponible
Danemark	Non applicable	-

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

### ► Inscription de LEUSTATINE sur la liste des spécialités agréées à l'usage des Collectivités et divers services publics

<b>Indication</b>	Leucémie à tricholeucocytes
<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	9 et 23 novembre 1994 (inscription)
<b>Intérêt thérapeutique</b>	En raison de la gravité de la pathologie, de l'efficacité notable de LEUSTATINE et du faible nombre d'alternatives thérapeutiques, cette nouvelle spécialité représente un intérêt thérapeutique majeur qui justifie son agrément à l'usage des collectivités.
<b>Stratégie thérapeutique</b>	LEUSTATINE, de par ses modalités d'administration qui ne nécessitent qu'une cure de 7 jours, pour une efficacité sensiblement égale ou supérieure aux alternatives existantes représente donc un apport thérapeutique important.
<b>Population cible</b>	L'incidence de cette pathologie est estimée à 150 patients par an, sa prévalence à 700 patients.

## ► Réévaluation du niveau de SMR (saisine de la Direction Générale de la Santé)

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	2 février 2005 (réévaluation du SMR)
<b>SMR</b>	<p>La leucémie à tricholeucocytes est une affection grave qui engage le pronostic vital.</p> <p>Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif. Son efficacité est établie.</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement par LEUSTATINE sont une fièvre et une myélosuppression, accompagné dans certains cas d'infections, ainsi qu'une immunodépression.</p> <p>Des symptômes de sévérité légère à modérée tels que fatigue, éruptions cutanées, nausées, céphalées et perte d'appétit peuvent être également observés.</p> <p>Ces effets indésirables, survenant essentiellement lors du premier mois de traitement, sont habituellement réversibles.</p> <p>Cette spécialité est généralement utilisée en monothérapie.</p> <p>Le service médical rendu par cette spécialité dans son indication est <u>important</u>.</p>
<b>ASMR</b>	Non précisée
<b>Population cible</b>	Non précisée



## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de la réévaluation de LEUSTATINE, le laboratoire a fourni un dossier bibliographique comportant 5 publications :

- 1 publication concernant un suivi à long terme<sup>2</sup>,
- 3 revues de la littérature concernant l'efficacité à long terme de la cladribine<sup>3, 4, 5</sup>.

Le dossier fait également état d'une analyse rétrospective actualisée<sup>6</sup> ayant mis en perspective l'efficacité de la cladribine (n=45) et de la pentostatine (n=188). Cette publication ne sera pas retenue pour l'analyse de l'apport thérapeutique de LEUSTATINE dans ce document, notamment pour les raisons suivantes :

- comparaison rétrospective des données d'efficacité issues d'un centre de prise en charge sélectionné en Angleterre,
- hétérogénéité des patients traités entre 1986 et 2008,
- schéma d'administration de la pentostatine (hebdomadaire pendant les 4 premières semaines avec une seule dose supplémentaire en fin de traitement) différent de celui validé par l'AMM (toutes les 2 semaines avec deux doses supplémentaires en fin de traitement) pour 40 patients.

Compte tenu des nombreuses limites méthodologiques, les données de cette analyse ne sont pas exploitables et aucune conclusion ne peut être tirée.

### 09.1 Efficacité

#### 09.1.1 Rappel des données d'efficacité

Lors de son évaluation des 9 et 23 novembre 1994 (inscription), la Commission de la transparence a estimé que : « L'AMM a été obtenue sur la base de deux études cliniques pivots, effectuées en ouvert, réalisées aux USA, qui ont recruté au total 134 malades. Ce recrutement peu important, ainsi que la méthodologie de l'étude, sont dus à la très faible incidence de cette pathologie (600 cas/an aux USA). Il faut noter que 52 patients, inclus dans ces études, avaient déjà été traités par interféron alpha et/ou pentostatine.

La réponse au traitement a été graduée en rémission complète (RC) (absence de tricholeucocytes dans le sang et dans la moelle et normalisation des paramètres biologiques), bonne réponse partielle (BRP) (moins de 5% de tricholeucocytes dans la moelle et normalisation de paramètres sanguins), réponse partielle (RP) (réduction d'au moins 50% de tricholeucocytes dans la moelle et normalisation de paramètres sanguins).

Les résultats obtenus pour les 2 études ont été respectivement de 66% de RC, 12% de BRP et de 9% de RP.

Ces taux de réponses ont été similaires chez les patients préalablement traités ou à des stades différents de la maladie.

Ces données récentes issues de ces mêmes études (juin 1993) montrent que les réponses complètes ont été maintenues dans 85% des cas avec un recul de 3 ans.

Après injection de la totalité du traitement, la réponse thérapeutique est obtenue au bout de 4 mois environ.

<sup>2</sup> Chadha P, Rademaker A W, Mendiratta P, et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. *Blood* 2005;106:241-6

<sup>3</sup> Huynh E, Sigal D, & Saven A. Cladribine in the treatment of hairy cell leukemia: initial and subsequent results. *Leukemia & Lymphoma* 2009; 50 (S1): 12-7

<sup>4</sup> Torrey M L, Sigal D, & Saven A. Development of cladribine at Scripps for hairy cell leukemia and current results. *Leukemia & Lymphoma* 2011; 52 (S2): 29-33

<sup>5</sup> Gidron A & Tallman M S. 2-CdA in the treatment of hairy cell leukemia: a review of long-term follow-up. *Leukemia & Lymphoma* 2006; 47: 2301-7

<sup>6</sup> Else M, Dearden C, Matutes E, et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *Br J Haematol* 2009;145:733-40

Ces résultats cliniques ont été obtenus au prix d'une toxicité non négligeable : myélotoxicité avec neutropénie et lymphopénie (baisse des lymphocytes CD4 notamment) associées à de la fièvre (dans plus de 30% des cas) ainsi qu'à des épisodes infectieux nécessitant hospitalisation et antibiothérapie dans plus de 60% des cas. Ces événements toxiques ont été observés principalement dans le premier mois du traitement. »

### 09.1.2 Nouvelles données déposées

#### ► Chadha et al<sup>2</sup>

Etude non comparative dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité à long terme de la cladribine en termes de réponse complète (RC), réponse partielle (RP), rechute, survie globale et survie sans progression de la maladie chez des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes.

Entre janvier 1990 et juin 2003, 86 patients ont été inclus dans deux centres situés aux Etats-Unis et ont été traités par la cladribine à la posologie de l'AMM. Le délai médian de suivi des patients a été de 9,7 ans (0,3 - 13,8 ans).

La cladribine était administrée à la posologie de 0,1 mg/kg par jour, par perfusion I.V. continue pendant 7 jours. Une fonction rénale et hépatique normale était requise pour être inclus dans cette étude.

Les critères d'évaluation ont été définis comme suit :

- pourcentage de réponse complète (RC) évaluée à 3 mois et définie par les critères suivants :
  - absence complète de tricholeucocytes dans la moelle osseuse et le sang périphérique ;
  - normalisation des paramètres sanguins : Hb > 120 g/l, leucocytes  $\geq$  à 3 000/ $\mu$ L, neutrophiles  $\geq$  1,5 x 10<sup>9</sup>/l et plaquettes  $\geq$  100 x 10<sup>9</sup>/l ;
  - absence d'hépto-splénomégalie ou d'adénopathie palpable ;
  - absence de signes généraux et ;
  - disparition de toute adénopathie et de l'hépto-splénomégalie.
- pourcentage de réponse partielle (RP) évaluée à 3 mois et définie par les critères suivants :
  - réduction > 50% du taux de tricholeucocytes dans la moelle osseuse ;
  - augmentation > 50% de la numération globulaire chez les patients ayant une numération globulaire du sang périphérique préalablement basse ;
  - réduction > 50% de la taille de l'adénopathie ou de l'hépto-splénomégalie.

Les patients ne remplissant pas les critères de réponse complète ou de réponse partielle ont été considérés comme non-répondeurs.

- pourcentage de rechute évaluée à 3 mois et définie par les critères suivants :
  - réapparition de tricholeucocytes dans la moelle osseuse chez les patients ayant obtenu une RC ;
  - réapparition de tricholeucocytes dans la moelle osseuse chez les patients ayant obtenu une RP et avec une splénomégalie résiduelle seule ;
  - augmentation > 50% du taux de tricholeucocytes résiduels dans la moelle osseuse.
- survie globale définie comme la durée entre la date de première prise du traitement et la date de décès quelle qu'en soit la cause ;
- survie sans progression définie comme la durée entre la date de première prise du traitement et la date de rechute ou décès quelle qu'en soit la cause.

## Résultats :

A l'inclusion, l'âge médian des 86 patients était de 49 ans [25-86] et 86% était de sexe masculin. Environ deux tiers des patients était naïfs de traitement et un tiers prétraité.

Sur les 86 patients inclus, 85 ont été évaluables pour l'efficacité (un patient n'ayant pas effectué la biopsie de la moelle osseuse à 3 mois).

A l'issue d'un cycle de traitement par cladribine, une réponse complète a été observée chez 67/85 patients (79%) et une réponse partielle chez 18/85 (21%). Ces réponses ont été suivies de rechute chez 36% des patients : dans environ un tiers des cas (31%, 21/67) chez ceux ayant eu une réponse complète et environ la moitié des cas chez ceux ayant obtenu une réponse partielle (56%, 10/18).

Un retraitement par cladribine a été réalisé chez 23 patients (6 autres patients en rechute ont été mis en observation et un changement de traitement a été effectué chez 2 autres patients : pentostatine pour l'un et rituximab pour l'autre) et a montré les résultats suivants :

- réponse complète chez 12 patients
- réponse partielle chez 7 patients
- absence d'information pour 4 patients

Le délai moyen jusqu'à la première rechute a été de 35 mois chez les patients ayant obtenu une réponse complète et de 10,5 mois chez les patients ayant eu une réponse partielle.

Le pourcentage de survie sans progression estimé pour les 86 patients traités par la cladribine a été de 54% à 12 ans. Ce pourcentage a été de 45% pour les patients prétraités et de 60% pour les patients non prétraités. Le pourcentage de survie sans progression des patients ayant présenté une RC initiale a été de 60% à 12 ans.

Le pourcentage de survie globale à 12 ans a été de 87% (88% pour les patients prétraités et 85% pour les patients non prétraités). Ce pourcentage a été de 84% chez les patients en rechute et de 90% chez les patients ayant initialement obtenu une RC.

## ► Huynh et al<sup>3</sup> et Torrey et al<sup>4</sup>

Les revues de la littérature de Huynh et al et de Torrey et al font référence aux mêmes études, qui avaient comme objectif l'évaluation de l'efficacité d'une cure de cladribine et d'un retraitement par cladribine en cas de rechute, à la posologie de l'AMM (0,1 mg/kg par jour par perfusion intraveineuse continue pendant 7 jours) chez des patients ayant une leucémie à tricholeucocytes. Selon les études publiées entre 1992 et 1999, le pourcentage de RC a été compris entre 75% et 91% (cf tableau 1).

Tableau 1 : Résultats d'efficacité après un traitement initial par cladribine

	Nombre de patients	Réponse complète n (%)	Réponse partielle n (%)	Réponse mineure / Non-réponse n (%)
Saven et al <sup>7</sup>	349	319 (91)	22 (6)	8 (3)
Tallman et al <sup>8</sup>	50	40 (80)	9 (18)	1 (2)
Hoffman et al <sup>9</sup>	49	37 (76)	12 (24)	0 (0)
Estey et al <sup>10</sup>	46	36 (78)	5 (11)	5 (11)
Dearden et al <sup>11</sup>	45	38 (84)	7 (16)	0 (0)
Juliusson et al <sup>12</sup>	16	12 (75)	0 (0)	4 (25)

<sup>7</sup> Saven A, Burian C, Koziol JA, et al. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. Blood 1998 ;92:1918-26

<sup>8</sup> Tallman M S, Hakimian D, Rademaker A W, et al. Relapse of hairy cell leukemia after 2-chlorodeoxyadenosine: long-term follow-up of the Northwestern University experience. Blood 1996 ;88:1954-9

<sup>9</sup> Hoffman M A, Janson D, Rose E, et al. Treatment of hairy-cell leukemia with cladribine: response, toxicity, and long-term follow-up. J Clin Oncol 1997;15:1138-42

<sup>10</sup> Estey E H, Kurzrock R, Kantarjian H M, et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CDA). Blood 1992 ;79:882-7

<sup>11</sup> Dearden C E, Matutes E, & Hilditch B L. Long-term follow up of patients with hairy cell leukemia after treatment with pentostatin or cladribine. Br J Haematol 1999;106:515-9

<sup>12</sup> Juliusson G, Liliemark J. Rapid recovery from cytopenia in hairy cell leukemia after treatment with 2-chloro 2'-deoxyadenosine (CdA): relation to opportunistic infections. Blood 1992 ;79:888-94

Dans la publication de Saven et al<sup>7</sup> de 1998 qui porte sur la cohorte ayant l'effectif le plus élevé (358 patients traités entre 1986 et 1993 dont 349 évaluables), les résultats ont été les suivants :

- après un premier cycle de traitement par cladribine :

Le pourcentage de réponse globale évalué chez 349 patients a été de 98% dont 91% (319/349) de RC après un suivi médian de 58 mois. Ces réponses ont été suivies de rechute chez 26% (90/341) des patients : 24% (76/319) chez ceux ayant eu une réponse complète et 64% (14/22) chez ceux ayant obtenu une réponse partielle. Le pourcentage de survie globale évalué à 48 mois a été de 96% pour les 358 patients inclus dans l'étude.

- après retraitement par cladribine en cas de rechute:

Un deuxième cycle de traitement par la cladribine a été administré à 65 patients à la suite d'une première rechute mais les résultats ne sont disponibles que pour 53 d'entre eux. Le pourcentage de réponse globale a été de 88% dont 62% de RC (33/53) et 26% de RP (14/53).

La publication de Goodman et al<sup>13</sup> de 2003 rapporte les résultats obtenus parmi 209 patients (dont 207 évaluables) traités, entre 1986 et 2000, dans le même centre que celui de la publication de Saven et al mais avec un suivi pendant au moins 7 ans. Après un traitement initial par cladribine, une rechute a été observée chez 76 des 207 patients (37%). Parmi les 76 patients en rechute, 60 (79%) ont reçu un deuxième cycle de traitement par cladribine, avec un pourcentage de réponse globale de 92% dont 75% de RC (44/60) et 17% de RP (10/60). Un suivi à long terme de 209 patients a permis de montrer un pourcentage de survie globale de 97% à 108 mois.

### ► **Gidron et al<sup>5</sup>**

Cette revue de la littérature a également sélectionné des études qui avaient notamment pour objectif l'évaluation de l'efficacité d'une cure de cladribine et d'un retraitement par cladribine en cas de rechute, à la posologie de l'AMM (0,1 mg/kg par jour par perfusion I.V. continue pendant 7 jours) chez des patients ayant une leucémie à tricholeucocytes.

Selon les études publiées entre 1997 et 2009, le pourcentage de RC avec la cladribine, chez des patients naïfs de traitement ou en rechute, a été compris entre 76% et 98%, (cf tableau 2).

Tableau 2 : Résultats d'efficacité observés en termes de pourcentage de réponse et de rechute

	Nombre de patients	Nombre de patients non traités précédemment	RC (%)	RP (%)	Suivi médian (mois)	Rechute (%)	Délai médian jusqu'à rechute (mois)
Saven et al <sup>7</sup>	349	179	91	7	58	26	RC : 30 RP : 24
Goodman et al <sup>13</sup>	207	119	95	5	108	37	42
Chadha et al <sup>2</sup>	86	60	79	21	116	36	RC : 30 PR : 24
Von Rohr et al <sup>14</sup>	62	33	76	21	46	24	38
Hoffman et al <sup>9</sup>	49	21	76	24	55	24	ND
Jehn et al <sup>15</sup>	44	44	98	2	102	39	48
Else et al <sup>6</sup>	34	18	82	18	150	48	ND

RC : Réponse complète ; RP : Réponse partielle ; ND : Non disponible.

<sup>13</sup> Goodman G R, Burian C, Koziol J A, et al. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. J Clin Oncol 2003 ;21:891-6

<sup>14</sup> Von Rohr A, Schmitz SF, Tichelli A, et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. Ann Oncol 2002;13:1641-9

<sup>15</sup> Jehn U, Bartl R, Dietzfelbinger H, et al. An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. Leukemia 2004;18:1476-81

## 09.2 Tolérance/Effets indésirables

L'actualisation des données issues de la littérature a permis de confirmer le profil de tolérance connu de la cladribine.

Les données françaises de pharmacovigilance sont cohérentes avec les données internationales rapportées au cours de la même période couverte par les trois derniers PSUR (couvrant la période du 26 février 2009 au 25 février 2012). Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence.

Le profil de tolérance est marqué par :

- une myélosuppression avec une neutropénie sévère dans plus de la moitié des cas, une anémie sévère chez un peu moins de la moitié des cas et une thrombopénie chez un sixième d'entre eux ;
- une immunodépression durable pouvant se compliquer d'infections opportunistes ;
- des infections ;
- une fièvre.

Des symptômes de sévérité légère à modérée tels que fatigue, éruptions cutanées, nausées, céphalées et perte d'appétit peuvent également être observés. Ces effets indésirables survenant essentiellement lors du premier mois de traitement sont habituellement réversibles.

Depuis le dernier avis de la Commission de la transparence, le RCP a été modifié pour notamment mentionner que de rares cas de syndrome myélodysplasique ont été rapportés.

Les patients traités pour une leucémie à tricholeucocytes sont à risque de survenue de tumeurs malignes secondaires sans qu'il y ait eu de lien formellement établi avec le traitement par LEUSTATINE.

## 09.3 Données d'utilisation/de prescription

Compte-tenu du caractère orphelin de la pathologie et du faible nombre de ventes, les conditions d'utilisation de LEUSTATINE ne peuvent pas être documentées à partir des panels de prescription.

A titre d'information, les données de ventes GERS hôpital (en UCD), couvrant la période allant de janvier 2010 à novembre 2013, sont présentées dans le tableau 3 ci-après :

Tableau 2 : Données de ventes GERS hôpital

Libellé	UCD 2010	UCD 2011	UCD 2012	UCD 2013*
LEUSTATINE, toutes formes	839	465	434	353

\* Cumul fixe à novembre 2013

## 09.4 Résumé & discussion

En dépit du niveau de preuve non optimal des données (issues d'études non comparatives) et d'une toxicité principalement hématologique, l'effet de la cladribine en termes de pourcentage de réponse, apparaît important dans la prise en charge de la leucémie à tricholeucocytes. L'administration de la cladribine en perfusion I.V. continue pendant 7 jours s'est traduite par des pourcentages de réponse globale élevés. Les données recueillies avec un suivi à plus long terme confirment les résultats initialement obtenus.

Les réponses complètes ont été plus fréquentes :

- chez les patients naïfs de traitement (entre 75% et 91%) que chez ceux en rechute (entre 62% et 75% selon les études) ;

- chez les patients ayant obtenu une réponse complète avant de rechuter que chez ceux en réponse partielle.

Dans une étude de suivi à long terme, à 12 ans, la survie sans progression a été de 54% et la survie globale de 87%.

La toxicité de LEUSTATINE est principalement d'ordre hématologique. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une fièvre et une myélosuppression, accompagnées, dans certains cas, d'infection ainsi qu'une immunodépression.

Les patients traités pour une leucémie à tricholeucocytes sont à risque de survenue de tumeurs malignes secondaires sans qu'il y ait eu de lien formellement établi avec le traitement par LEUSTATINE.

En l'absence d'étude randomisée comparant LEUSTATINE (cladribine) à NIPENT (pentostatine), l'apport thérapeutique, en termes d'efficacité et/ou de tolérance, de LEUSTATINE par rapport à cette alternative ne peut être apprécié dans la prise en charge actuelle de la leucémie à tricholeucocytes.

## 09.5 Programme d'études

Aucune étude en cours ou à venir.

## 10 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La cladribine est un traitement efficace de la leucémie à tricholeucocytes. En l'absence d'étude randomisée comparant LEUSTATINE (cladribine) à NIPENT (pentostatine), la supériorité de l'un de ces 2 analogues de purine administrés par voie I.V. ne peut être établie en termes d'efficacité et/ou de tolérance. Les recommandations disponibles (NCCN 2014) ne privilégient pas l'un des 2 analogues de purine.

Deux schémas d'administration sont validés pour la cladribine : en I.V. continue pendant 7 jours avec la spécialité LEUSTATINE ou en bolus S.C. pendant 5 jours avec la spécialité LITAK. NIPENT (pentostatine) s'administre en I.V. toutes les deux semaines.

Comme NIPENT (pentostatine), l'analogue de purine LEUSTATINE (cladribine) représente un traitement de référence de première ou de deuxième ligne de la leucémie à tricholeucocytes.



# 11 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

## 11.1 Service Médical Rendu

- ▶ La leucémie à tricholeucocytes est une affection d'évolution lente. Elle provoque une splénomégalie, une fibrose de la moelle osseuse et une pancytopénie, responsables de complications infectieuses et hémorragiques qui font sa gravité ;
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non (splénectomie).
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première ou deuxième ligne.

### ▶ Intérêt de santé publique :

Malgré la gravité de cette maladie, le poids de la leucémie à tricholeucocytes sur la santé publique est faible compte tenu du très faible nombre de patients atteints.

Le besoin thérapeutique est couvert dans la mesure où des alternatives sont disponibles.

On ne dispose pas de données permettant de quantifier l'apport de LEUSTATINE en termes de morbi-mortalité et/ou de qualité de vie par rapport aux thérapeutiques existantes.

En conséquence et compte tenu des alternatives disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'impact de LEUSTATINE sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par LEUSTATINE reste important dans l'indication de l'AMM.**

## 11.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**Au même titre que NIPENT (pentostatine), la Commission considère que la spécialité LEUSTATINE (cladribine) apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) en termes d'efficacité dans la prise en charge de la leucémie à tricholeucocytes.**

## 11.3 Population cible

La population cible de LEUSTATINE est représentée par les adultes ayant une leucémie à tricholeucocytes.

Selon l'EPAR de 2002 concernant la spécialité LITAK également à base de cladribine, l'incidence de la leucémie à tricholeucocytes serait comprise entre 4 et 5 nouveaux cas par million et par an dans les pays occidentaux, ce qui correspond à une population cible pour LEUSTATINE de 240 à 300 cas par an en France.

# 12 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de la leucémie à tricholeucocytes » et aux posologies de l'AMM.**

### ▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

**Haute Autorité de santé**  
Secrétariat de la Commission de la Transparence

Direction Affaires Pharmaceutiques  
Développement

le : 4 MARS 2005

**JANSSEN CILAG**

Madame, Monsieur le Pharmacien Responsable  
des Laboratoires JANSSEN-CILAG  
1, rue Camille Desmoulins  
TSA 91003  
92787 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX

Dossier suivi par : B.MUSSETTA  
Tél : +33 (0) 1 55 87 43 77  
Fax : +33 (0) 1 55 87 38 42  
E-mail : b.mussetta@has-sante.fr

N/réf : SD/BM/Leustatine

Saint-Denis, le 28 FEV. 2005

**Objet : LEUSTATINE 1 mg/ml, solution pour perfusion**

Madame, Monsieur le Pharmacien Responsable,

Vous trouverez ci-joint l'avis définitif de la Commission de la Transparence.

Cet avis sera adressé au Directeur Général de la Santé.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur le Pharmacien Responsable, l'expression de ma considération distinguée.

  
**Docteur François MEYER**

*Scanni*



---

**Haute Autorité de santé**  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 février 2005

**LEUSTATINE 1 mg/ml, solution pour perfusion**

**Laboratoires JANSSEN CILAG**

Motif de la demande : Saisine de la Direction Générale de la Santé.

Suite aux observations du laboratoire, l'avis de la Commission est modifié selon le texte ci-dessous.

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

## SERVICE MEDICAL RENDU

La leucémie à tricholeucocytes est une affection grave qui engage le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre de traitement curatif.

Son efficacité est établie.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement par Leustatine sont une fièvre et une myélosuppression, accompagnées dans certains cas d'infections, ainsi qu'une immunodépression.

Des symptômes de sévérité légère à modérée tels que fatigue, éruptions cutanées, nausées, céphalées et perte d'appétit peuvent être également observés.

Ces effets indésirables, survenant essentiellement lors du premier mois de traitement, sont habituellement réversibles.

Cette spécialité est généralement utilisée en monothérapie.

Le service médical rendu par cette spécialité dans son indication est important.

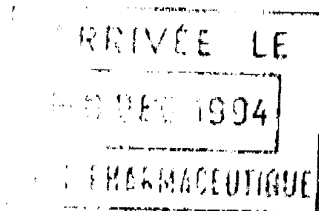
AGENCE DU MEDICAMENT

REPUBLIQUE FRANCAISE

Unité de la Transparence

Saint-Denis, le

08 DEC. 1994

**REFERENCE A RAPPELER :**

LEUSTATINE 10 mg/ml, solution injectable pour perfusion en flacon

Monsieur,

Vous trouverez ci-joint l'avis émis le 9 et le 23 novembre 1994 par la Commission de la Transparence au sujet de la spécialité visée en référence.

Veuillez agréer, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Le Responsable de l'Unité de la Transparence

Simone DERRIAND

Monsieur le Pharmacien Responsable  
des laboratoires CILAG

AGENCE DU MEDICAMENT

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

8

**AVIS DE LA COMMISSION**

**9 et 23 novembre 1994**

**LEUSTATINE, 10 mg/ml, solution injectable pour perfusion en flacon**

Cladribine

Lab. CILAG

Liste I

**LIBRA**

niveau anatomique	L	:	Anticancéreux et Immunosuppresseurs
Classe clinique	089	:	Tumeurs malignes
Classe pharmacologique	335(985)	:	Cytostatiques autres cytotatiques actifs sur l'ADN

**Classe ATC** : non classé en 1993  
devrait être classé en L01

L	:	Antineoplastic and immunomodulating agents
01	:	Cytostatics

Réservé à l'usage hospitalier

**Nouveau principe actif**

Collectivités

<b>I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT</b>
---

**Principe actif :**

La cladribine ou 2CdA (2-chloro-2' desoxy-D- adénosine) est un nouveau principe actif destiné au traitement de la leucémie à tricholeucocytes.

**Propriétés pharmacologiques (mécanisme d'action) :**

Le 2CdA est un analogue structural purique qui va bloquer l'action de certaines enzymes intracellulaires (adénosine désaminase) nécessaires à la réplication et à la réparation de l'ADN. L'accumulation de cette substance dans certaines cellules notamment les lymphocytes et les monocytes va provoquer leur mort. De part son activité, la cladribine agit aussi bien sur les cellules proliférantes que sur des cellules au repos.

.../...

9

**Indications thérapeutiques :**

Traitement de la leucémie à Tricholeucocytes.

**Posologie :**

Le traitement recommandé consiste en une cure unique de LEUSTATINE administrée en perfusion intraveineuse continue pendant 7 jours consécutifs à raison de 0,1 mg/kg/jour.

**Intérêt thérapeutique :**

En raison de la gravité de la pathologie, de l'efficacité notable de LEUSTATINE et du faible nombre d'alternatives thérapeutiques, cette nouvelle spécialité représente un intérêt thérapeutique majeur qui justifie son agrément à l'usage des collectivités.

**II - APPORT ET STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

**Rappel de la classification :** anticancéreux

**Médicaments à même visée thérapeutique :**

Il s'agit des spécialités destinées au traitement de la leucémie à tricholeucocytes. Actuellement, en France, trois spécialités ont cette indication : ROFERON, INTRONA à base d'interféron alpha et NIPENT à base de pentostatine .

**Médicaments directement comparables :**

Pentostatine (NIPENT), également analogue structural purique dont le mode d'action est directement apparenté à celui de LEUSTATINE.

**Efficacité dans les essais cliniques et données comparatives :**

L'AMM a été obtenue sur la base de deux études cliniques pivôts, effectuées en ouvert, réalisées aux USA, qui ont recruté au total 134 malades. Ce recrutement peu important, ainsi que la méthodologie de l'étude, sont dus à la très faible incidence de cette pathologie (600 cas/an aux USA). Il faut noter que 52 patients, inclus dans ces études, avaient déjà été traités par Interféron alpha et/ou pentostatine.

.../...

10

La réponse au traitement a été graduée en rémission complète (RC) (absence de tricholeucocytes dans le sang et dans la moelle et normalisation des paramètres biologiques), bonne réponse partielle (BRP) (moins de 5% de tricholeucocytes dans la moelle et normalisation des paramètres sanguins), réponse partielle (RP) (réduction d'au moins 50% de tricholeucocytes dans la moelle et normalisation des paramètres sanguins).

Les résultats obtenus pour les 2 études ont été respectivement de 66% de RC, 12% de BRP et de 9% de RP.

Ces taux de réponses ont été similaires chez les patients préalablement traités ou à des stades différents de la maladie.

Les données récentes issues de ces mêmes études (juin 1993) montrent que les réponses complètes ont été maintenues dans 85% des cas avec un recul de 3 ans.

Après injection de la totalité du traitement, la réponse thérapeutique est obtenue au bout d'environ 4 mois.

Ces résultats cliniques ont été obtenus au prix d'une toxicité non négligeable : myélotoxicité avec neutropénie et lymphopénie (baisse des lymphocytes CD4 notamment) associée à de la fièvre (dans plus de 30% des cas) ainsi qu'à des épisodes infectieux nécessitant hospitalisation et antibiothérapie dans plus de 60% des cas. Ces événements toxiques ont été observés principalement dans le premier mois du traitement.

### **Stratégie thérapeutique :**

Face à ces alternatives, la stratégie thérapeutique de la leucémie à tricholeucocytes est très en faveur de LEUSTATINE tant au niveau de son efficacité, nettement supérieure à celle de l'interféron alpha et égale, voire supérieure à celle de la pentostatine, mais aussi quant à ses modalités d'administration en une seule cure de 7 jours en perfusion continue.

Ces modalités sont à comparer avec l'administration d'interféron à raison de 3 injections sous-cutanées par semaine, pendant au moins un an et à celles de l'administration de la pentostatine à raison d'une cure tous les 15 jours, pendant au moins 6 mois.

La stratégie de traitement va donc entraîner le recours d'emblée à LEUSTATINE ou NIPENT en première intention. La prescription d'interféron n'est effectuée qu'en cas de résistance à l'un de ces traitements. La splénectomie, à efficacité limitée dans le temps, demeure une mesure de dernière intention.

LEUSTATINE, de part ses modalités d'administration qui ne nécessitent qu'une cure de 7 jours, pour une efficacité sensiblement égale ou supérieure aux alternatives existantes représente donc un apport thérapeutique important.

.../...

11

**III - EPIDEMIOLOGIE**

L'incidence de cette pathologie est estimée à 150 patients par an, sa prévalence à 700 patients.

**CONCLUSION**

**Proposition d'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.**