

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

24 mai 2000

GEMZAR 200 mg, lyophilisat pour usage parentéral (IV)
Flacon de 10 ml
GEMZAR 1 000 mg, lyophilisat pour usage parentéral (IV)
Flacon de 50 ml
Lab. LILLY FRANCE SA
gemcitabine
Liste 1
Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM: 22 juin 1996 Extension d'indication : 24 décembre 1999 Inscrits sur la liste «Collectivités »

Caractéristiques de la demande : extension d'indication dans le cancer de la vessie, au stade invasif

I.- CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif

Gemcitabine.

Originalité

Les spécialités GEMZAR 200 mg et 1 000 mg lyophilisats pour usage parentéral sont déjà inscrites sur la liste « Collectivités ». Ces spécialités ont obtenu le 24 décembre 1999 une extension d'indication dans le cancer de la vessie, au stade invasif.

Indications thérapeutiques

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 (depuis le 24 décembre 1999).

Posologie

Adultes

- *cancer bronchique non à petites cellules* : la dose recommandée en monochimiothérapie ou lors d'une association avec le cisplatine, est de 1 000 mg/m², administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes. L'administration doit être répétée une fois par semaine pendant 3 semaines, suivie d'une semaine de repos. Ce cycle de 4 semaines sera alors renouvelé. Une réduction ou un report de la dose pourra être envisagé en fonction de la tolérance individuelle des patients ;

- *adénocarcinome du pancréas* : la dose recommandée est de 1 000 Mg/M², administrée en perfusion IV de 30 minutes. L'administration doit être répétée une fois par semaine pendant 7 semaines consécutives suivie d'une semaine de repos. Puis, à partir du cycle suivant, l'administration doit être répétée une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives suivie d'une semaine de repos. Les doses pourront être réduites en fonction de la tolérance individuelle des patients à la gemcitabine ;

- *cancer de la vessie, au stade invasif*: la dose recommandée de la gemcitabine, *en association avec le cisplatine*, est de 1 000 Mg/M² en perfusion intraveineuse de 30 minutes, les jours 1,8 et 15 suivie d'une semaine de repos pour un cycle de 28 jours. Le cisplatine est donné à la dose de 70 mg /m² à J2. Ce cycle de quatre semaines sera alors renouvelé. Une réduction ou un report de la dose avant chaque administration de la chimiothérapie pourra être envisagé en fonction de la tolérance individuelle des patients.

Dans une étude clinique, en association au cisplatine à la dose de 100 Mg/M², la myélosuppression a été plus importante

- *quelle que soit l'indication* les patients recevant de la gerricitabine doivent être soumis avant chaque administration à une surveillance hématologique : numération, formule sanguine et plaquettes. Si nécessaire, la dose de gemcitabine sera adaptée comme indiqué ci-dessous.

NOMBRE ABSOLU de granulocytes de plaquettes (fois 10611)	ETIOU	NOMBRE de plaquettes (fois 10 6/l)	% DE LA DOSE TOTALE
sup. à 1000	et	sup. à 100 000	100
500-1000	ou	50 000-100 000	75
inf. à 500	ou	inf. à 50 000	0

Des contrôles périodiques des fonctions hépatique et rénale, comprenant les transaminases et la créatinine sérique, sont recommandés chez les patients qui reçoivent la gemcitabine.

II. - MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

Code ATC: LOI BC

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs
 01 : Antinéoplasiques
 B : Antimétabolites
 C : Analogues de la pyrimidine
 05 : Gemcitabine

Classement dans la nomenclature A CP

L : Anticancéreux et immunosuppresseurs
 C2 : Tumeurs malignes
 P2 : Cytostatiques
 P2.2 : Substances agissant par interférence avec la biosynthèse des acides nucléiques et des protéines
 antimitotiques/antimétabolites
 P2-2.2 : Analogues des pyrimidines

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique et, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments à même visée thérapeutique : les associations suivantes sont utilisées dans le cancer de la vessie, au stade invasif:

Méthotrexate/Vinblastine/Adriamycine/Cisplatine (MVAC)
 Cisplatine/Méthotrexate/Vinblastine (CMV)
 Cisplatine/Méthotrexate (CM)
 Cisplatine/Cyclophosphamide/Adriamycine (CISCA)
 Cyclophosphamide/Adriablastirie/Cisplatine (CAP)

III. - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et des données comparatives

Une étude de phase III, GEMZAR + cisplatine versus méthotrexate + vinblastine + adriamycine + cisplatine (MVAC), a inclus 405 patients atteints de cancer de la vessie avancé ou métastatique. Les principaux critères d'efficacité étaient : le taux de survie globale, le taux de survie sans progression et le taux de réponse. Les taux de survie globale, les taux de survie sans progression, ainsi que les taux de réponse globale sont comparables dans les deux groupes.

	TAUX DE SURVIE GLOBALE (mois)	TAUX DE SURVIE SANS progression (mois)	TAUX DE RÉPONSE globale
GEMZAR/cisplatine	12,8	7,4	49,4%
MVAC	14,8	7,6	45,7%

Il est à noter que le taux de réponse dans le bras MVAC est à la limite inférieure des taux habituellement constatés.

Les patients ont pu recevoir un plus grand nombre de cycles programmés et ont eu une augmentation de poids corporel dans le bras GEMZAR/cisplatine.

Les thrombopénies de grade 3 et 4 ont été plus fréquentes dans le groupe GEMZAR/cisplatine (57 % versus 21 %).

D'une façon générale, la gemcitabine est modérément alopeciante et émétisante.

Des cas d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque congestive et d'arythmie sont observés. La fréquence de complications coronariennes est de 1,78 % sous gemcitabine dont 40 % ont une évolution fatale.

Des manifestations cutané-musculaires sévères à type de dermato-polymyosite, au niveau du site antérieurement irradié sont rapportées.

Service médical rendu

Le cancer de la vessie, au stade invasif, est une pathologie d'une extrême gravité.

GEMZAR associé au cisplatine a démontré une efficacité modeste.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

La place de GEMZAR dans la stratégie thérapeutique du traitement du cancer de la vessie, au stade invasif, est notable.

Le service médical rendu de GEMZAR est important.

Amélioration du service médical rendu

GEMZAR associé au cisplatine apporte une amélioration du service médical rendu mineure, de niveau IV, en terme de tolérance, dans le traitement du cancer de la vessie au stade invasif, par rapport à l'association méthotrexate/vinblastine/adriamycine/cisplatine (traitement de référence dans le cancer de la vessie au stade invasif).

Stratégie thérapeutique recommandée

GEMZAR en association au Cisplatine représente une alternative thérapeutique à la polychimiothérapie de référence des cancers de la vessie au stade invasif à savoir l'association méthotrexate/vinblastine/adriamycine/cisplatine.

Population cible:

Une incidence des cancers de la vessie serait comprise entre 10 000 et 10 500 cas par an en France dont 50 à 60 % sont à un stade invasif. Sur ces bases, la population cible de GEMZAR telle que définie par la nouvelle indication est d'environ 5 000 à 6 300 patients par an.

Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement du cancer de la vessie au stade invasif.