

AVIS DE LA COMMISSION

7 avril 1999

Nouvel examen des spécialités

**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.**

Suite aux observations du laboratoire, l'avis de la Commission du 3 février est modifié selon le texte ci-après

AVIS DE LA COMMISSION

3 février 1999

7 avril 1999

**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 et/ou aux Services Spécialisés en oncologie médicale, en radiothérapie ou en cancérologie.

Date de l'AMM : 22 juin 1996

Extension d'indication : 30 avril 1998

Inscrits sur la liste "Collectivités"

Caractéristiques de la demande : extension d'indication

4

7

## Principe actif

Gemcitabine.

## Originalité

Les spécialités GEMZAR 200 mg et 1000 mg lyophilisats pour usage parentéral sont déjà inscrites sur la liste "Collectivités" dans l'indication du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique.

Ces spécialités ont obtenu le 30 avril 1998 une extension d'indication dans l'adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique.

## Propriétés pharmacodynamiques

La gemcitabine est métabolisée dans les cellules par des nucléosides kinases en nucléosides diphosphate et triphosphate actifs. L'action cytotoxique de la gemcitabine semble due à l'inhibition de la synthèse de l'ADN par la double action des nucléosides diphosphates et triphosphates.

## 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.

## Posologie

### Adultes :

- Cancer bronchique non à petites cellules

La dose recommandée en monochimiothérapie ou lors d'une association avec le cisplatine, est de 1000 mg/m<sup>2</sup>, administrée par perfusion intraveineuse qui ne doit pas excéder 30 minutes. L'administration doit être répétée une fois par semaine pendant trois semaines, suivie d'une semaine de repos. Ce cycle de quatre 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 1000 mg/m<sup>2</sup>, administrée en perfusion IV de 30 minutes. L'administration doit être répétée une fois par semaine pendant trois semaines, 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.

- 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 comme indiqué ci-dessous.

Nombre absolu de granulocytes (fois 10 <sup>6</sup> /l)	et/ou	Nombre de plaquettes (fois 10 <sup>6</sup> /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.

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 l'enfant.

## II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

### Classement dans la classification ATC

Code ATC : L01BC

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

### Classement dans la nomenclature ACP

L : Anticancéreux et immunosuppresseurs  
 C2 : Tumeurs malignes  
 P2 : Cytostatiques  
 P2.2 : Substances agissant par interférence avec la biosynthèse des acides nucléiques et des protéines : antimétabolites/antimitotiques  
 P.2.2.2 : Analogues des pyrimidines

5 Fluoro-Uracile

### III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### Analyse des essais cliniques sur le médicament et des données comparatives

Une étude de phase III a inclu 126 patients, atteints d'un cancer du pancréas localement évolué ou métastatique, recevant en première ligne de la gemcitabine ou du 5 FU.

Le critère principal d'efficacité est le "bénéfice clinique" qui est basé sur l'évaluation de l'intensité de la douleur, la quantification de la consommation d'antalgique et l'évaluation de l'indice de performance. Le temps de survie sans progression et le temps de survie globale ne constituent que des critères d'efficacité secondaire et nous tenons à rappeler que le critère de jugement principal recommandé dans la note explicative européenne de 1996 relative à l'évaluation des produits anti-cancéreux est le taux de survie sans progression.

Le "bénéfice clinique" est de 24 % pour le groupe gemcitabine et 5 % pour le groupe 5 FU. Le taux de survie sans progression est respectivement de 2,3 mois et de 0,9 mois. Les médianes de survie sont de 5,7 mois versus 4,4 mois.

Une autre étude, de phase II, a inclu 63 patients progressant sous 5-FU ou ayant rechuté rapidement après 5-FU. Le temps médian de survie sans progression est de 2,5 mois et la médiane de survie globale est de 3,8 mois.

La gemcitabine induit une neutropénie de grade 3-4 chez 26 % des malades versus 5 % sous 5 FU.

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. Dans l'indication adénocarcinome du pancréas, la toxicité cardiaque de la gemcitabine est comparable à celle du 5-FU.

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

## **Service médical rendu**

Le cancer du pancréas localement avancé ou métastatique est une pathologie d'une extrême gravité.

GEMZAR a démontré une efficacité modeste dans cette indication.

Les alternatives thérapeutiques sont très peu nombreuses.

La place de GEMZAR dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique est notable.

## **Amélioration du service médical rendu**

GEMZAR apporte une amélioration du service médical rendu modeste dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique.

## **Stratégie thérapeutique recommandée**

GEMZAR est une alternative au 5 Fluoro-Uracile dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique.

## **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 de l'adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique.