



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 septembre 2008

HYCAMTIN 0,25 mg, gélules (CIP 384 876-5)
HYCAMTIN 1 mg, gélules (CIP 384 877-1)
B/10

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

topotécan

liste I

Date de l'AMM (centralisée) : 18/03/2008

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités dans l'indication «les gélules d'Hycamtin sont indiquées en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute, chez lesquels la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée »

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

topotécan

1.2. Indication

« Les gélules d'Hycamtin sont indiquées en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute, chez lesquels la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée »

1.3. Posologie

« Hycamtin, gélules doit être uniquement prescrit et le traitement surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques.

Posologie initiale

La dose recommandée d'Hycamtin gélules est de $2,3 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle/jour administrée pendant 5 jours consécutifs, avec un intervalle de 3 semaines entre le début de chaque cure. S'il est bien toléré, le traitement pourra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie.

Avant l'administration de la première cure de topotécan, les patients doivent avoir un nombre de polynucléaires neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et un nombre de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$.

Posologie ultérieure

Le topotécan ne doit pas être réadministré à moins que le nombre de neutrophiles soit $\geq 1 \times 10^9/l$, le nombre de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$ et le taux d'hémoglobine $\geq 9 \text{ g/dl}$ (après transfusion si nécessaire). »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2008

L : ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L01 : ANTINEOPLASIQUES
L01X : AUTRES ANTINEOPLASIQUES
L01XX : AUTRES ANTINEOPLASIQUES
L01XX17 : Topotécan

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

HYCAMTIN 4 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les cytotoxiques indiqués dans le cancer du poumon à petites cellules utilisés en monothérapie ou dans le cadre d'associations notamment :

- étoposide (VEPESIDE SANDOZ) « cancer bronchique à petites cellules »
- cisplatine (CISPLATYL) « cancers bronchiques »
- carboplatine (CARBOPLATIEN DAKOTA) « carcinome bronchique à petites cellules »
- cyclophosphamide (ENDOXAN) « cancers bronchiques notamment à petites cellules »
- doxorubicine (ADRIBLASTINE) « cancers du poumon »

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande actuelle concerne l'inscription sécurité sociale et collectivités de la forme orale de topotécan (Hycamtin) dans l'indication cancer du poumon à petites cellules. La forme intraveineuse Hycamtin déjà inscrite aux collectivités, dispose également de cette indication ainsi que de deux autres, cancer de l'ovaire et cancer du col de l'utérus.

A l'appui de sa demande actuelle, la firme a fourni 2 études cliniques de phase III, randomisées, menées en ouvert chez des patients ayant un cancer du poumon à petites cellules dans une forme étendue ou limitée :

- Etude 396 ayant pour objectif de démontrer la non infériorité entre la forme orale et la forme intraveineuse du topotécan.
- Etude 478 ayant pour objectif de comparer le topotécan oral associé au traitement symptomatique versus traitement symptomatique adapté seul.

Ces deux études ont déjà été examinées par la commission de la Transparence lors de l'extension d'indication dans le cancer du poumon pour la forme intraveineuse d'Hycamtin (cf avis de la commission du 21 juin 2006). Elles sont résumées ci-après.

3.1. Efficacité

Etude 396

Etude de non infériorité, randomisée ouverte ayant comparé l'efficacité du topotécan oral à celle du topotécan intraveineux chez 304 patients atteint d'un cancer du poumon à petites cellules en rechute sensible à une première ligne.

La forme orale devait être considérée comme non inférieure à la forme intraveineuse, si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence sur le critère taux de réponse entre les deux traitements (forme orale moins forme intraveineuse) était inférieure à 10%.

Le critère principal était le taux de réponse globale (complète¹ ou partielle²).

¹ La réponse complète était définie par la disparition complète de toute maladie connue évaluable et mesurable déterminée par deux mesures à 4 semaines d'intervalle au moins.

² La réponse partielle était définie par une diminution supérieure à 50% dans la somme des produits des longueurs et largeurs perpendiculaires maximales pendant au moins 4 semaines sans augmentation simultanée d'une lésion connue (> 25%) ni apparition de nouvelles lésions ni augmentation de la maladie évaluable dans la même période.

Tableau 1 : Résultats sur le critère principal

Réponse	Population ITT		Population per protocole	
	Topotécan par voie orale N=153	Topotécan par voie IV N=151	Topotécan par voie orale N=148	Topotécan par voie IV N=148
Répondeurs				
RC (%)	2 (1,3)	0	2 (1,4)	0
RP (%)	26 (17,0)	33 (21,9)	26 (17,6)	32 (21,6)
Réponse Globale (%)	28 (18,3)	33 (21,9)	28 (18,9)	32 (21,6)
[IC à 95 %]	[12,2 - 24,4]	[15,3 - 28,5]	[12,6 - 25,2]	[15,0 - 28,3]
Différence (oral-IV)	-3,6 (-12,6 – 5,5)		-2,7 (-11,9 – 6,5)	
Stabilisation (%)	27 (17,6)	35 (23,2)	25 (16,9)	35 (23,6)
Non répondeurs				
Progression (%)	78 (51,0)	65 (43,0)	78 (52,7)	64 (43,2)
Non évaluable (%)	20 (13,1)	18 (11,9)	17 (11,5)	17 (11,5)

RC : réponse complète – RP : réponse partielle

En ITT, Le taux de réponse a été de 18,3% avec le topotécan par voie orale et de 21,9% avec le topotécan par voie intraveineuse.

La non infériorité n'a pas été établie entre la forme intraveineuse et la forme orale : la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les deux traitements était de 12,6%, soit au delà de la limite fixée à 10%.

Etude 478

Etude randomisée ouverte ayant comparé le topotécan par voie orale associé à un traitement symptomatique adapté (Active Symptom Control, ASC) à un traitement symptomatique adapté seul chez 141 patients ayant un cancer du poumon à petites cellules en rechute dont le traitement de première ligne ne pouvait être réintroduit.

Les patients inclus devaient être âgés de plus de 18 ans, avoir un statut de performance (échelle ECOG) ≤ 2 , avoir reçu une seule ligne de chimiothérapie antérieure et être « résistants » à cette chimiothérapie, c'est-à-dire avoir un délai de progression de la maladie depuis la première ligne de traitement compris entre 45 et 90 jours et avoir une maladie étendue ou limitée. A la suite d'un amendement, la définition de « patient résistant » a été laissée au jugement de l'investigateur, la borne inférieure à 45 jours ayant été gardée pour éviter le recrutement de patients réfractaires.

Les patients avec métastases cérébrales n'étaient inclus que s'ils étaient asymptomatiques à l'examen neurologique et ne recevaient pas de corticostéroïdes pour contrôler leurs symptômes.

L'inclusion dans cette étude était stratifiée selon le statut de performance, la présence ou absence de métastases hépatiques, le sexe et le délai de progression (≤ 60 jours ou > 60 jours).

Le topotécan était donné par voie orale à la dose de 2,3 mg/m²/j pendant 5 jours tous les 21 jours.

La durée du traitement était laissée à la discrétion de l'investigateur. Il était recommandé que tous les patients du bras topotécan oral reçoivent au moins quatre cycles de traitement. Les patients ayant arrêté le topotécan oral ont continué le traitement symptomatique adapté, tant qu'il était nécessaire.

Le critère principal de jugement était la survie globale définie comme le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause.

Les critères secondaires étaient :

- le taux de réponse défini comme le pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle.
- le délai de progression (non comparatif, uniquement documenté dans le bras comportant topotécan oral) défini par le délai entre la randomisation et le premier signe documenté de progression de la maladie ou de décès lié à la progression de la maladie. La progression de la maladie était définie par une augmentation > 25% de toute lésion mesurable, la réapparition d'une maladie mesurable, l'aggravation nette de la maladie évaluable, l'apparition de toute nouvelle lésion (incluant les métastases cérébrales même s'il existait une réponse en dehors du cerveau), ou l'aggravation significative de toute situation présumée liée à la malignité.
- l'évaluation des symptômes par les patients : le Patient Symptom Assessment a été utilisé pour évaluer 9 symptômes (essoufflement, toux, douleur thoracique, hémoptysie, perte de l'appétit, interférence avec le sommeil, enrouement, fatigue et interférence avec les activités quotidiennes) à l'inclusion et à la fin de chaque cycle de traitement.
- la qualité de vie (Score de Santé Globale : EuroQol EQ-5D)

Le nombre de sujets nécessaires pour démontrer une supériorité de survie globale avait été calculé à 110 patients par groupe pour une survie médiane attendue à 12 semaines avec le traitement symptomatique adapté et de 20 semaines avec le topotécan oral associé au traitement symptomatique adapté, un risque alfa de 5% et une puissance de 90%. Etant donné les difficultés de recrutement dans cette étude, les inclusions ont été arrêtées à la randomisation du 141^{ème} patient. La puissance de l'étude n'a donc été que de 80%.

Résultats

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

- l'âge moyen des patients était de 60 ans dans le groupe topotécan oral associé un traitement symptomatique adapté et de 59 ans dans le groupe traitement symptomatique adapté seul.
- le délai médian de progression après traitement de première ligne a été de 84 jours dans le groupe topotécan oral associé un traitement symptomatique adapté et de 90 jours dans le groupe un traitement symptomatique adapté seul.
- près d'un tiers des patients de chaque groupe avaient une tumeur localisée et environ deux tiers des patients avaient un indice de performance inférieure ou égal à 1.

La médiane de survie (critère principal) a été améliorée de 3 mois par le topotécan oral associé à un traitement symptomatique adapté en comparaison au traitement symptomatique adapté seul (25,9 semaines contre 13,9 semaines, $p = 0,0104$).

Dans le sous groupe de patients ayant un délai de progression de la première chimiothérapie > 60 jours, la survie médiane globale n'a pas été significativement différente entre les deux groupes : 27,7 semaines dans le groupe topotécan oral associé à un traitement symptomatique adapté contre 14,4 semaines dans le groupe traitement symptomatique adapté seul ($p=0,0975$).

Dans le sous groupe de patients ayant un délai de progression de la première chimiothérapie \leq 60 jours, la survie médiane globale a été de 23,3 semaines dans le groupe topotécan oral

associé un traitement symptomatique adapté contre 13,2 semaines dans le groupe traitement symptomatique adapté seul ($p=0,0357$).

Critères secondaires :

Le délai de progression dans le groupe topotécan oral associé à un traitement symptomatique adapté a été de 16,3 semaines.

Il a été observé une différence statistiquement significative pour quatre symptômes (essoufflement, douleurs thoraciques, interférences avec le sommeil et fatigue) parmi les neuf évalués en faveur du traitement par topotécan oral associé à un traitement symptomatique adapté.

3.2. Effets indésirables

Les principales toxicités associées au traitement par topotécan oral ont été d'ordre hématologique. Dans le groupe topotécan oral associé à un traitement symptomatique adapté, la fréquence de la toxicité hématologique a été identique à celle déjà connue pour le topotécan IV : 61,2% des patients avaient une neutropénie de grade 3-4, 40,6% des patients une leucopénie de grade 3-4, 37,7% des patients une thrombopénie de grade 3-4 et 24,6% des patients une anémie de grade 3-4.

Dans le groupe des patients topotécan oral associé à un traitement symptomatique adapté, les nausées (32,9%), les vomissements (22,9%) et la diarrhée (21,4%) ont été les événements indésirables les plus fréquemment rapportés. Dans le groupe traitement symptomatique adapté seul, la dyspnée (14,9%), la toux (11,9%) ont été les événements indésirables les plus fréquemment rapportés.

3.3. Conclusion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de topotécan oral repose sur une étude de phase III, randomisée ouverte ayant comparé topotécan oral associé à un traitement symptomatique adapté versus un traitement symptomatique adapté seul chez 141 patients présentant un cancer du poumon à petites cellules en rechute et dont le traitement de première ligne ne pouvait être réintroduit (rechute survenant précocement dans un délai de moins de 90 jours). Une amélioration de la médiane de survie (critère principal) de 3 mois a été observée sous topotécan oral associé à un traitement symptomatique adapté en comparaison au traitement symptomatique adapté seul (25,9 semaines contre 13,9 semaines, $p = 0,0104$).

Les principales toxicités associées au traitement par topotécan oral ont été d'ordre hématologique (61,2% de neutropénie de grade 3-4 et 37,7% de thrombopénie de grade 3-4).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer du poumon à petites cellules engage le pronostic vital ;
Il s'agit d'un traitement à visée curative ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré ;
Cette spécialité est un médicament de 2^{ème} ligne ;
Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Intérêt de santé publique attendu :

Le fardeau de santé publique représenté par le cancer du poumon à petites cellules est important. Toutefois, le fardeau correspondant à la sous population des patients en rechute et ne pouvant recevoir à nouveau le traitement de première ligne est modéré, du fait d'un nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge du cancer du poumon constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (GTNDO³ sur la prise en charge du cancer).

Au vu des données disponibles (gain modeste observé en médiane de survie avec la forme orale d'Hycamtin par rapport au seul traitement palliatif), l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité attendu pour ces patients ne peut être que très faible.

Aussi, on ne peut présumer que la spécialité Hycamtin gélules apportera une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour Hycamtin gélules.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Hycamtin gélule apporte une ASMR mineure (niveau IV) par rapport au traitement palliatif seul.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement standard actuel en 1^{ère} ligne du cancer du poumon à petites cellules fait appel au doublet sels de platine - étoposide. On sait cependant que la majorité des malades rechute dans l'année qui suit le diagnostic. Les patients « sensibles » sont ceux ayant répondu au traitement de 1^{ère} ligne et chez lesquels l'intervalle sans rechute a été d'au moins 3 mois⁴. Ces patients peuvent bénéficier à nouveau de la même chimiothérapie. En revanche, une autre chimiothérapie peut être discutée chez les patients dits « résistants ». Les résultats des médicaments administrés en seconde ligne ont montré des taux de réponse variant de 6 à 70% et une survie médiane de 4 à 9 mois dans les études non comparatives⁵.

Le topotécan voie orale représente une nouvelle option dans le traitement de deuxième ligne chez les patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules.

³ GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

⁴ David M Jackman, Bruce E Johnson. Small-cell lung cancer. Lancet 2005 ; 366 :1385-1396

⁵ Simon M, Argiris A, Murren JR. Progress in the therapy of small cell lung cancer. Critical reviews in oncology/hematology 2004; 49(2):119-133.

4.4. Population cible

En France, 27500 nouveaux cas de cancer bronchique ont été diagnostiqués en 2002⁶. Parmi ceux-ci, entre 15 % et 20 % sont des cancers à petites cellules.

Selon les experts, environ 1/4 à 1/3 de ces patients seront candidats à recevoir une seconde ligne de chimiothérapie.

Ainsi, la population cible d'Hycamtin gélules dans l'indication du traitement du cancer bronchique à petites cellules en rechute et chez qui la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée, est estimée à 1 000 à 1 800 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1. Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

⁶ Remontet L, Estève J, Bouvier AM et al. Estimations nationales : Tendances de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1978 et 2000. BEH 2003 ; 41-42 : 190-3