



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1^{er} février 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 15 décembre 2004 (JO du 24 décembre 2004)

MUPHORAN, poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion)
1 flacon en verre brun de 208 mg - 1 ampoule(s) en verre de 4 ml : 331 870-2

Laboratoire SERVIER

fotemustine

Date de l'AMM : : le 14 avril 1989

Date des rectificatifs d' AMM :

Le 13 novembre 2000, modifications des rubriques « contre-indications et interactions médicamenteuses »

Le 15 juin 2001, modifications de la rubrique « mises en garde et précautions particulières d'emploi »

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

fotemustine

1.2. Indications

- Mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales).
- Tumeurs cérébrales malignes primitives.

1.3. Posologie

- La posologie habituelle est de 100 mg/m².
- Voie IV (par l'intermédiaire d'une perfusion de solution isotonique glucosée) en perfusion d'une durée d'une heure.

En monochimiothérapie, le traitement comprend :

- un traitement d'attaque : 3 administrations consécutives à une semaine d'intervalle, suivie d'un repos thérapeutique de 4 à 5 semaines.
- un traitement d'entretien : une administration toutes les 3 semaines

En polychimiothérapie, la 3ème administration du traitement d'attaque est supprimée. La dose reste de 100 mg/m².

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 7 juin 1989

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics

Avis de la Commission des 3 et 17 novembre 1993

La Commission prend acte de l'extension d'indication thérapeutique de MUPHORAN dans le traitement des tumeurs cérébrales malignes primitives chez l'adulte

Avis de la Commission du 14 février 2001-Réévaluation

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

L : ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L01 : ANTINEOPLASIQUES
L01A : AGENTS ALKYLANTS
L01AD : NITROSOUREES
L01AD05 : Fotémustine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ces sont les spécialités à base de nitrosourées utilisées dans les tumeurs cérébrales primitives et/ou les mélanomes malins disséminés :

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Les nitrosourées
- TEMODAL (Témozolomide) pour les gliomes malins en récurrence ou en progression après un traitement standard
- DETICENE (Dacarbazine) pour les mélanomes malins sauf dans les localisations cérébrales
- NATULAN (Procarbazine) pour les tumeurs cérébrales
- ONCOVIN (Vincristine) pour les tumeurs cérébrales

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Un essai randomisé a comparé l'efficacité de la fotémustine à celle de la dacarbazine chez 229 patients adultes atteints de mélanome malin disséminé¹.

Les patients n'avaient pas reçu de chimiothérapie auparavant.

Le schéma thérapeutique était le suivant :

- Traitement d'induction :
 - fotémustine IV 100 mg/m² un jour par semaine pendant 3 semaines, puis 5 semaines sans traitement avant le début du traitement d'entretien
 - dacarbazine IV 250 mg/m² 5 jours par semaine toutes les 4 semaines pendant 8 semaines .
- Traitement d'entretien chez les patients stabilisés, jusqu'à la survenue d'une progression de la maladie ou d'une toxicité importante
 - fotémustine IV 100 mg/m² un jour par semaine pendant 3 semaines
 - dacarbazine IV 250 mg/m² 5 jours par semaine une fois par mois

Le critère principal évalué était le taux de réponse au traitement. La réponse au traitement était évaluée d'après les critères de l'OMS, à l'aide de différentes techniques d'imagerie (scanner ou IRM cérébrale, scanner ou radiographie pulmonaire, échographie ou scanner abdomino-pelvien). Une réponse complète correspond à une disparition de la masse tumorale pendant au moins 4 semaines et une réponse partielle correspond à une diminution de la masse tumorale $\geq 50\%$ pendant au moins 4 semaines.

Un des critères secondaires était la survie.

Les résultats sont donnés dans le tableau suivant.

	Fotémustine	Dacarbazine	Significativité
Réponse (complète ou partielle) après traitement d'induction	13,4 % (*)	6% (*)	NS
Réponse (complète ou partielle) après traitement d'entretien	15,2 % (n= 17/112)	6,8 % (n = 8 /117)	0,043
Médiane de survie	7,3 mois	5,6 mois	NS

Rq :Les taux sont donnés pour les patients en intention de traiter

* Le nombre de patients n'est pas disponible dans la publication

En conclusion, le taux de réponse de la fotémustine est supérieur à celui de la dacarbazine uniquement après le traitement d'entretien, chez des patients atteints de mélanome malin disséminé.

¹ Avril MF et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma : a phase III study. J Clin Oncol 2004 ; 22 (6) : 1118-25

Ces données sont en faveur de l'intérêt de la fotémustine dans le traitement d'entretien du mélanome malin disséminé.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Cette spécialité n'est pas suffisamment utilisée en ville (moins de 300 boîtes vendues par an en officine) pour figurer dans les panels de prescription dont on dispose.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Caractère habituel de gravité

- Le mélanome disséminé

Le mélanome est une tumeur maligne qui se développe à partir des mélanocytes, au niveau cutané dans 90% des cas. Elle a un très grand potentiel métastatique. Son incidence était d'environ 7000 cas en 2000 et elle est en augmentation constante². Elle touche plus fréquemment la femme (60% des cas). Son taux de survie à 5 ans est d'environ 80%, tous stades confondus et d'environ 18% au stade IV (de la classification de l'Union internationale contre le cancer), c'est à dire au stade métastatique³. Elle a entraîné le décès d'environ 1300 personnes en 2000.

- Les tumeurs cérébrales primitives

Le taux d'incidence des tumeurs cérébrales, tous types confondus, est en moyenne, en France, de 15,5/100 000 chez les adultes. Ce taux s'élève à 33,4 /100 000 pour les 70-79 ans. Les types histologiques les plus fréquents sont la tumeur gliale et le méningiome. Parmi les tumeurs gliales, le glioblastome (gliome de grade IV dans la classification de l'OMS 2000) est le plus fréquent⁴. La survie moyenne des patients porteurs d'un glioblastome est de 10 à 12 mois⁵.

Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

La fotémustine entre dans le cadre d'un traitement à visée palliative

- Le mélanome disséminé

Il n'y a pas de traitement curatif du mélanome à ce stade. Le traitement palliatif conventionnel reste la chimiothérapie par la dacarbazine (niveau de preuve B)⁷. La supériorité des polychimiothérapies par rapport à la dacarbazine seule n'a pas été démontrée (niveau de preuve B). La dacarbazine, le temozolomide et la fotémustine utilisés en monothérapie induisent une réponse dans 18 à 24% des cas⁶.

D'après l'expertise de l'INCa, la fotémustine garde une place majeure dans le traitement du mélanome malin disséminé.

² InVS. Numéro thématique : surveillance du cancer. BEH N°41-42 / 2003.

³ F Chinaud et al. Survie à cinq ans des patients ayant eu un diagnostic de cancer en 1994 en Ile de France en 1994. Rev Epidemiol Sante Publique, 2005, 53 : 477-490

⁴ Elia-Pasquet S et al. Incidence of central nervous system tumors in Gironde, France. Neuroepidemiology, 2004 ; 23 : 110-117

⁵ Chinot O. Nouvelle place de la chimiothérapie des gliomes. Bull Cancer 2005 ; 92 : 343-54

⁶ Thompson JF et al. Cutaneous melanoma. Lancet 2005 ; 365 : 687-701

- Les tumeurs cérébrales primitives

La stratégie thérapeutique des gliomes comporte les étapes suivantes ⁷:

- chirurgie d'exérèse optimale
- radiothérapie externe en première intention (niveau de preuve A)
- chimiothérapie éventuelle

Si l'option chimiothérapie est choisie, les nitrosourées doivent être utilisées en première intention, en particulier la carmustine (niveau de preuve A). La lomustine et la fotémustine peuvent aussi être employées (niveau de preuve C). La lomustine peut être utilisée en association avec la procarbazine et la vincristine (niveau de preuve B).

En deuxième ligne, peuvent être utilisés le témolozomide (niveau de preuve variable selon l'histologie), les sels de platine en mono ou polychimiothérapie (niveau de preuve C), ou la procarbazine (accord d'experts). Il est également possible d'utiliser la carmustine en implant local en cas de récurrence.

Pour les autres types de tumeurs cérébrales, la chirurgie est recommandée en première intention, puis la radiothérapie dans certains cas. Si une chimiothérapie est également envisagée, aucune recommandation ne préconise l'utilisation de la fotémustine.

D'après l'expertise de l'INCa, la fotémustine garde une place majeure dans le traitement de ces tumeurs.

Les effets secondaires de la fotémustine sont principalement :

- thrombopénie et leucopénie
- nausées et vomissements
- élévations modérées et transitoires des transaminases, des phosphatases alcalines et de la bilirubine

Le rapport efficacité / effets indésirables de MUPHORAN est moyen.

Conclusion du service médical rendu

Le service médical rendu de MUPHORAN est important dans les mélanomes malins disséminés et dans les tumeurs cérébrales primitives

6.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM.

6.2.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

6.2.2. Taux de remboursement : 100%

⁷ Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Standards, options et recommandations 2002 pour la prise en charge des patients atteints de gliomes intra-crâniens de l'adulte. 2002 ; 1-30.