



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 juin 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2005 (JO du 3 octobre 2008).

NATULAN 50 mg, gélule
Bouteille de 50 gélules (307 024-8)

Laboratoire SIGMA TAU

procarbazine
Code ATC : L01XB01 (autres antinéoplasiques)

Liste I

Date de l'AMM (procédure nationale) : visa le 15/10/1974, validation 26/12/1995

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

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

Indications thérapeutiques :

- « Maladie de Hodgkin.
- Lymphomes non hodgkiniens, formes ganglionnaires et viscérales.
- Tumeurs cérébrales.
- Cancer du poumon à petites cellules. »

NATULAN est utilisé principalement en association à d'autres antinéoplasiques.

Posologie : cf. R.C.P.

Données d'utilisation : selon les données de vente GERS (cumul mobile annuel février 2012), 2 991 boîtes de NATULAN ont été vendues en ville et 742 boîtes ont été vendues à l'hôpital.

Analyse des données disponibles :

1) Maladie de Hodgkin

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 15 mars 2006, deux études évaluant le protocole BEACOPP renforcé (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) chez des patients atteints de lymphome de Hodgkin de stade avancé ont été publiées :

- L'étude HD9 a comparé 3 modalités de chimiothérapie (COPP alterné avec ABVD¹, BEACOPP standard, BEACOPP renforcé) chez 1 196 patients atteints de lymphome de Hodgkin de stade IIB, III ou IV. Les résultats de suivi à dix ans² montrent une supériorité du protocole BEACOPP renforcé par rapport aux deux autres groupes en termes de survie sans échec et de survie globale (survie sans échec : 82% comparativement à 70 % BEACOPP standard et 64 % COPP-ABVD ; survie globale : 86 % comparativement à 80 % BEACOPP standard et 75 % COPP/ABVD). Le risque de toxicité hématologique de grades 3 et 4 peut limiter l'utilisation du protocole BEACOPP renforcé.
- L'étude HD2000³ a comparé 3 modalités de chimiothérapie (ABVD, BEACOPP - 4 cycles intensifiés suivis de 2 cycles standards - et CEC⁴) chez 307 patients atteints de lymphome de Hodgkin de stade IIB, III ou IV. Le suivi médian était de 41 mois. Les résultats montrent une supériorité du régime BEACOPP en termes de survie sans progression par rapport à l'ABVD (hazard ratio = 0,50).

Selon l'ESMO 2010, dans les lymphomes de stade avancé, chez les patients de moins de 60 ans, la chimiothérapie initiale peut comporter 6 à 8 cycles d'ABVD ou 8 cycles de BEACOPP renforcé⁵. Le protocole BEACOPP renforcé est associé à une plus grande toxicité hématologique et requiert une prophylaxie par G-CSF.

2) Lymphomes non hodgkiniens, formes ganglionnaires et viscérales

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données concernant la procarbazine.

La procarbazine utilisée dans le cadre du protocole MPV-A (méthotrexate-procarbazine-vincristine-cytarabine) reste une option thérapeutique dans le traitement des lymphomes primitifs cérébraux⁶.

¹ COPP : cyclophosphamide, vincristine, prednisone, procarbazine ; ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine.

² Engert A et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J Clin Oncol. 2009; 27:4548-54.

³ Federico M et al. ABVD Compared With BEACOPP Compared With CEC for the Initial Treatment of Patients With Advanced Hodgkin's Lymphoma: Results From the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. J Clin Oncol 2009;27:805-811.

⁴ CEC : cyclophosphamide, lomustine, vindésine, melphalan, prednisone, epidoxorubicine, vincristine, procarbazine, vinblastine, and bleomycine.

⁵ Eichenauer D. A. et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 22 (Supplement 6): vi55-vi58, 2011.

⁶ Monica sierra del Rio et al. Primary CNS Lymphoma in immunocompetent patients. The Oncologist 2009;14:526-539.

3) Tumeurs cérébrales

Plusieurs études publiées depuis 2006 ont évalué le protocole PCV (procarbazine, CCNU, vincristine) dans le traitement de gliomes malins de grade II, III et IV :

- Dans les gliomes de grade II :
Une étude a évalué la chimiothérapie par PCV en première ligne de traitement sur 21 gliomes de bas grades en mesurant l'évolution du diamètre moyen des tumeurs (DMT) par IRM⁷. Au cours du traitement, il a été observé chez tous les patients une diminution du DMT de -10.2 mm/an (-1 à -23mm/an). Cette diminution du DMT persistait à l'arrêt du traitement pour une durée médiane de 2,7 ans (0 à 7) après la fin du PCV. En prenant en compte les critères modifiés de McDonald, le taux de réponses partielles et mineures était de 5 % et 38 % à la fin du PCV, et de 38 % et 42 % au maximum de la réponse (2,7 ans après la fin du PCV).
- Gliomes de grade III :
Deux études randomisées ont évalué l'administration d'une chimiothérapie PCV soit avant la radiothérapie (néoadjuvante), soit après (adjuvante)^{8,9}. Dans ces deux études, près de 700 patients atteints ont été inclus. Aucune différence de survie n'a pu être démontrée malgré une tendance favorable à la survie sans progression avec la chimiothérapie adjuvante.
Une étude a comparé dans les gliomes de grade III radiothérapie, PCV et témozolomide. L'effet de ces trois traitements apparaissait équivalent¹⁰.
- Gliomes de grade IV :
Une étude a comparé la chimiothérapie par PCV au témozolomide (TMZ) chez 447 patients initialement traités par radiothérapie seule et présentant une récurrence d'un gliome de haut grade¹¹. Avec un suivi médian de 12 mois et 382 décès, il n'y a pas eu de bénéfice de survie entre les groupes PCV et TMZ.

Actuellement le traitement des gliomes malins est peu standardisé.

- Pour les glioblastomes (grade IV OMS), une chirurgie initiale suivie d'une radiochimiothérapie concomitante à base de témozolomide est actuellement préconisée¹². Il n'existe pas de traitement standard à la récurrence.
- Pour les gliomes de plus bas grade, le traitement de première ligne comporte si cela est possible une chirurgie d'exérèse la plus complète possible. La place et la chronologie de la radiothérapie et de la chimiothérapie n'est pas clairement définie. Le protocole PCV (procarbazine, CCNU, vincristine) reste une option de traitement.

4) Cancer du poumon à petites cellules

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données concernant la procarbazine.

La procarbazine n'entre pas dans les protocoles de chimiothérapie actuellement recommandés dans le traitement du cancer broncho-pulmonaire à petites cellules¹³.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription (avis du 15 mars 2006), aucune modification du RCP en rapport avec la sécurité du produit n'est intervenue.

⁷ Peyre M et al. Prolonged response without prolonged chemotherapy: a lesson from PCV chemotherapy in low-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2010 12:1078-82.

⁸ Cairncross G et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol.* 2006;24:2707-14.

⁹ Van den Bent MJ et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol.* 2006;24:2715-22.

¹⁰ Wick W et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 10;27(35):5874-80.

¹¹ Brada M et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2010;28:4601-8.

¹² Stupp R. et al. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010 21 (Supplement 5): v190-v193.

¹³ M. Sørensen et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010 21 (Supplement 5): v120-v125.

Réévaluation du service médical rendu :

1) Maladie de Hodgkin.

Le lymphome de Hodgkin est une affection qui engage le pronostic vital sans traitement efficace.

La procarbazine en association à d'autres antinéoplasiques (notamment le protocole BEACOPP renforcé) conserve une place dans le traitement des lymphomes de Hodgkin de stade avancé.

La procarbazine entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la procarbazine reste important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu de NATULAN reste **important** dans cette indication.

2) Lymphomes non hodgkiniens, formes ganglionnaires et viscérales.

Les lymphomes non hodgkiniens en fonction du grade et du stade peuvent engager le pronostic vital.

La procarbazine en association à d'autres antinéoplasiques (notamment le protocole MPV-A) conserve une place dans le traitement du lymphome cérébral primitif.

La procarbazine entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la procarbazine reste important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu de NATULAN reste **important** dans cette indication.

3) Tumeurs cérébrales.

Les tumeurs cérébrales primitives du système nerveux central forment un groupe d'entités pathologiques complexes et hétérogènes qui peuvent être bénignes, malignes ou d'évolution imprévisible.

La procarbazine en association à d'autres antinéoplasiques (notamment le protocole PCV) conserve une place dans le traitement des gliomes malins.

La procarbazine entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu de NATULAN reste **important** dans cette indication.

4) Cancer du poumon à petites cellules.

Le cancer broncho-pulmonaire à petites cellules (CBNPC) est une affection qui engage le pronostic vital.

La procarbazine n'entre pas dans les protocoles actuellement recommandés dans la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire à petites cellules.

La procarbazine entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables est insuffisant.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

En conséquence, le service médical rendu de NATULAN est **insuffisant** dans cette indication.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes :

- Maladie de Hodgkin.
- Lymphomes non hodgkiniens, formes ganglionnaires et viscérales.
- Tumeurs cérébrales.

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication suivante :

- Cancer du poumon à petites cellules.

Conditionnements : la Commission s'étonne de la présentation en vrac de cette spécialité.

Taux de remboursement : 100 %