

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 février 2016

procarbazine**NATULAN 50 mg, gélule**

Bouteille de 50 gélules (CIP : 34009 307 024 8 2)

Boîte de 50 gélules sous plaquettes (CIP: 34009 300 087 7 5)

Laboratoire SIGMA TAU FRANCE

Code ATC (2014)	L01XB01 (procarbazine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">• « Lymphome de Hodgkin. »• « Lymphomes non hodgkiniens, formes ganglionnaires et viscérales. »• « Tumeurs cérébrales. »• « Cancer du poumon à petites cellules. »• « [...] Lymphome de Hodgkin chez les enfants âgés de 2-18 ans, lorsqu'il est associé à d'autres médicaments antinéoplasiques dans un protocole approprié. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale 15/10/1974 (procédure nationale) Rectificatifs 13/02/2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XB Méthylhydrazines L01XB01 Procarbazine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite par tacite reconduction sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement du 20 juin 2012, la Commission a considéré que le SMR de NATULAN était important dans les indications: Lymphome de Hodgkin, Lymphomes non hodgkiniens, formes ganglionnaires et viscérales et Tumeurs cérébrales et insuffisant dans le cancer du poumon à petites cellules.

Par ailleurs, le 4 février 2015 la Commission a rendu un avis favorable à l'inscription de cette spécialité dans la nouvelle indication du lymphome de Hodgkin chez l'enfant, avec un SMR important et pas d'ASMR (V).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Lymphome 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.

Chez l'enfant :

NATULAN est indiqué dans le traitement du Lymphome de Hodgkin chez les enfants âgés de 2-18 ans, lorsqu'il est associé à d'autres médicaments antinéoplasiques dans un protocole approprié. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{1,2,3,4,5,6,7}. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées.

4.1.1 Lymphome de Hodgkin

► Définition des modalités optimales du protocole BEACOPP

➤ *Essai de Borchmann P. et al¹*

Il s'agit de l'analyse finale d'un essai randomisé en plan factoriel 2X2, de non-infériorité, qui a comparé l'efficacité d'un traitement de BEACOPP renforcé de 8 cycles à celle d'un traitement de 4 cycles de BEACOPP renforcé suivi de 4 cycles de BEACOPP standard, avec ou sans radiothérapie chez des patients de 16 à 65 ans atteints d'une maladie de Hodgkin de stade IIB (avec masse médiastinale volumineuse ou atteinte extra-ganglionnaire), III ou IV¹.

Cette étude n'a pas mis en évidence de réduction de la toxicité avec le protocole à plus faible dosage. En revanche, l'efficacité peut être diminuée en utilisant ce dernier.

➤ *Essai d'Engert A. et al²*

Cette essai de non-infériorité en ouvert en trois bras parallèles a comparé un traitement de 8 cycles de BEACOPP renforcé à un traitement de 6 cycles de BEACOPP renforcé et à un traitement de 8 cycles de BEACOPP à dose standard mais administrés tous les 14 jours au lieu des 21 jours habituels, chez des patients âgés de 18-60 ans atteints d'un lymphome de Hodgkin de stade IIB, III ou IV. De plus, dans cette étude, la radiothérapie était administrée seulement chez les patients présentant une masse persistante de 2,5 cm ou plus et positive au PETscan après la chimiothérapie (étude HD15).

Les auteurs ont conclu à la supériorité du traitement de 6 cycles de BEACOPP renforcé suivi par radiothérapie guidée par PET en termes de survie sans échec (*free from treatment failure*) par rapport au traitement à 8 cycles. Il est cependant incertain si l'analyse de supériorité avait été prévue au protocole.

¹Borchmann P. et al. Eight Cycles of Escalated-Dose BEACOPP Compared With Four Cycles of Escalated-Dose BEACOPP Followed by Four Cycles of Baseline-Dose BEACOPP With or Without Radiotherapy in Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma : Final Analysis of the HD12 Trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4234-4232.

²Engert A. et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379:1791-9.

³Frederico M, Luminari S, Iannitto E, et col. ABVD compared with CEC for initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from HD2000 gruppo italiano per lo studio dei linfomi trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 : 805-811

⁴Carde P, Karrasch M, Fortpied C et col. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles ≥ 4 baseline) in stage III-IV high-risk Hodgkin lymphoma : first results of EORTC 20012 intergroup randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* (ASCO meeting abstracts) 2012;30:8002.

⁵Mounier N. et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles ≥4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Annals of Oncology* 2014; 25:1622-28.

⁶von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M et col. Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial. *J Clin Oncol* 2012. 30:907-913

⁷Lecavalier-Barsoum M, Quon H, Abdulkarim B. Adjuvant treatment of anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.: CD007104. DOI: 10.1002/14651858.CD007104.pub2.

■ Comparaison BEACOPP et ABVD dans les stades avancés

➤ *Essai de Frederico et al. (Essai HD2000)*³

Cette essai a comparé 4 cycles de BEACOPP renforcé suivis de 2 cycles de BEACOPP standard à 6 cycles d'ABVD et à 6 cycles d'un protocole à base de cyclophosphamide, lomustine, vindesine, melphalan, prednisolone, epidoxorrubicin, vincristine, procarbazine, vinblastine et bleomycine (COPPEBVCAD ; CEC) chez des patients avec un Lymphome Hodgkin de stade avancé (stades IIB, III et IV). La supériorité du BEACOPP renforcé a été démontrée en termes de survie sans progression à 5 ans mais sans différence de survie globale. En revanche, aucune différence n'a été mise en évidence entre le BEACOPP renforcé et le CEC, ni entre le CEC et l'ABVD.

➤ *Essai de Mounier et al.*⁵

Cette essai randomisé de deux bras parallèles en ouvert a comparé un protocole de 8 cycles d'ABVD avec 4 cycles de BEACOPP renforcé plus 4 cycles de BEACOPP standard chez des patients présentant un lymphome de Hodgkin à un stade avancé mais avec un pronostic favorable (score IPS ≤2). La supériorité du BEACOPP renforcé a été démontrée en termes de survie sans événements à 5 ans mais sans différence de survie globale.

■ Comparaison BEACOPP et ABVD dans les stades intermédiaires, localisés avec facteurs de risque

➤ *Essai de von Tresckow et al.*⁶

Cet essai randomisé a étudié l'efficacité de 2 cycles BEACOPP renforcé suivis de 2 cycles ABVD (protocole 2+2) par rapport à 4 cycles ABVD. Les deux traitements étaient suivis d'une radiothérapie à 30Gy. Ont été inclus des patients atteints de stades I-II sus-diaphragmatiques avec facteurs de risque (nombre de territoires ganglionnaires > 3, signes généraux et vitesse de sédimentation élevée) dont le traitement de référence est 4 cycles ABVD suivis d'une radiothérapie. La supériorité du protocole (2+2) a été démontrée en termes de survie sans échec à 5 ans avec néanmoins une augmentation de la toxicité aigüe. Aucune différence n'a été mise en évidence en termes de survie globale.

4.1.2 Tumeurs cérébrales

➤ *Revue Cochrane de Lecavalier-Barsoum M et al*⁷

Il s'agit d'une méta-analyse d'essais randomisés (2006-2014) dont un des objectifs était de comparer l'administration séquentielle de radiothérapie et de chimiothérapie à l'administration de radiothérapie en monothérapie chez des patients avec un oligodendrogliome anaplasique nouvellement diagnostiqué ou d'un oligoastrocytome anaplasique mixte. L'intérêt pronostique des biomarqueurs (codéletion des chromosomes 1p et 19q, l'O⁶-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT)) a été également évalué.

Ont été inclus les études ouvertes EORTC 26951, RTOG 9402 et une étude publiée en 2006 ayant étudié également le témozolomide (n=931 patients).

Cette analyse a conduit les auteurs à conclure qu'une chimiothérapie précoce par procarbazine, lomustine et vincristine (PCV), avant ou après une radiothérapie améliorerait la survie des patients atteints d'oligodendrogliomes anaplasiques ou d'oligoastrocytomes. L'utilisation de biomarqueurs permet d'identifier les patients ayant une sensibilité accrue au traitement par PCV et radiothérapie. Les auteurs soulignaient également que la chimiothérapie de type PCV était associée à des toxicités de grade 3 et 4 notables mais que l'on ne pouvait pas pour autant proposer son remplacement par une chimiothérapie par témozolomide *a priori* moins toxique, car il n'y avait pas de preuve d'une efficacité similaire au PCV.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/10/2013 au 30/09/2014).

Les données de vente internationales permettent d'estimer que 12 784 patients ont été traités par NATULAN pendant l'année couverte par le dernier PSUR.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été observé pendant cette période.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

► **Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.**

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel printemps 2015), NATULAN n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le lymphome de Hodgkin, les formes ganglionnaires et viscérales des lymphomes non Hodgkiniens, et les tumeurs cérébrales et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{8,9,10,11,12}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 20 juin 2012, la place de NATULAN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 20 juin 2012 et du 04 février 2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Lymphome de Hodgkin chez l'adulte

► Le lymphome de Hodgkin est une affection qui, en l'absence de traitement, engage le pronostic vital.

► 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.

⁸National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hodgkin Lymphoma. (2015)

⁹Eichenauer DA. et al. Hodgkin's lymphoma : ESO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2014;25(suppl.3):70-75.

¹⁰Dreyling M. et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2014;25 (Suppl.3): 83–92

¹¹ Stupp R, Brada M, van den Bent MJ et col. High grade glioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2014; 25(suppl.3):93-101.

¹² National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Hodgkin Lymphoma (2015)

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NATULAN reste important dans les lymphomes de Hodgkin chez l'adulte.

5.1.2 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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NATULAN reste important dans les lymphomes non hodgkiniens, dans ses formes ganglionnaires et viscérales.

5.1.3 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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NATULAN reste important dans les tumeurs cérébrales.

5.1.4 Cancer du poumon à petites cellules

► Le cancer broncho-pulmonaire à petites cellules 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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NATULAN reste insuffisant dans le cancer du poumon à petites cellules.

5.1.5 Lymphome de Hodgkin chez les enfants âgés de 2-18 ans

► Le lymphome de Hodgkin est une tumeur maligne du système lymphatique. Les lymphomes de Hodgkin de l'enfant et de l'adolescent représentent moins de 10 % des formes observées. Les progrès thérapeutiques ont permis d'améliorer le pronostic des malades.

► La procarbazine est utilisée essentiellement dans le cadre de protocoles de polychimiothérapie (OPPA, COPP, BEACOPP notamment).

► La procarbazine est un traitement à visée curative

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la procarbazine reste important. Le lymphome de Hodgkin est sensible aux traitements chimio-radiothérapeutiques permettant, le plus souvent, une guérison. Les traitements exposent cependant à un risque important de complications sur le long terme, en particulier chez l'enfant et l'adolescent et nécessitent une surveillance clinique prolongée.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NATULAN reste important dans le traitement du Lymphome de Hodgkin chez les enfants âgés de 2-18 ans, lorsqu'il est associé à d'autres médicaments antinéoplasiques dans un protocole approprié.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM, à l'exception de l'indication « Cancer du poumon à petites cellules » pour laquelle le SMR reste insuffisant.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

► **Conditionnement**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.