



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

21 juin 2006

**HYCAMTIN 4 mg, poudre pour solution diluer pour perfusion**  
**1 flacon en verre : 560 545-2**

**Laboratoire GLAXOSMITHKLINE**

topotécan

liste I

Date de l'AMM (centralisée) : 12/11/1996 – Rectificatif du 13/01/2006

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans l'extension d'indication «cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute lorsque la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

topotécan

### 1.2. Indications

Topotécan est indiqué dans le traitement :

- du carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une première ou de plusieurs lignes de chimiothérapie.

**- du cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute lorsque la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée.**

### 1.3. Posologie

L'utilisation du topotécan doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration de chimiothérapie cytotoxique et ne peut être administré que sous contrôle d'un médecin ayant l'expérience de la chimiothérapie.

#### Posologie initiale

La dose recommandée de topotécan est de  $1,5 \text{ mg/m}^2$  de surface corporelle/jour administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes pendant 5 jours consécutifs, avec un intervalle de 3 semaines entre le début de chaque cure. Si le traitement est bien toléré, il 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  $\geq 100 \times 10^9/l$ .

Avec topotécan, il n'est pas nécessaire d'administrer en routine une prémédication pour les effets indésirables non-hématologiques.

Topotécan doit être reconstitué puis dilué avant administration.

#### Posologie ultérieure

Topotécan ne doit pas être réadministré si le nombre de polynucléaires neutrophiles est  $\leq 1 \times 10^9/l$ , celui des plaquettes  $\leq 100 \times 10^9/l$  et si le taux d'hémoglobine est  $\leq 9 \text{ g/dl}$  (après transfusion si nécessaire).

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2005

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

Néant

### 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.

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comporte 7 études :

- Deux études (étude 065 et étude 396) ont été fournies pour montrer une équivalence entre la forme orale et la forme intraveineuse.
- trois études (étude 014 SB ou 092, étude 053 et étude 014 EORTC) de phase II non comparatives ayant inclus un groupe inhomogène de patients : des patients sensibles à la première ligne (indication hors AMM) et des patients réfractaires à la première ligne. Elles ne seront pas analysées ci-après.
- étude 090 de non infériorité entre topotécan IV et l'association cyclophosphamide, adriamycine (doxorubicine) et vincristine (protocole CAV) chez des patients en rechute et des patients sensibles à la première ligne de traitement. Cette étude ne correspond pas à l'indication AMM et ne sera donc pas analysée ci-après.
- étude 478 de phase III, randomisée ouverte ayant comparé le topotécan oral associé au traitement symptomatique versus traitement symptomatique seul chez des patients ayant un cancer du poumon à petites cellules dans une forme étendue ou limitée.

#### 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.

Le critère principal était le taux de réponse globale (complète<sup>1</sup> ou partielle<sup>2</sup>). 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%, au delà de la limite fixée à 10%).

##### Etude 065

Etude de phase II ouverte ayant comparé l'efficacité du topotécan oral à celle du topotécan intraveineux chez 106 patients ayant un cancer du poumon à petites cellules en rechute sensible à la première ligne de traitement (délai entre la progression de la maladie et la fin de la première ligne  $\geq$  70 jours).

Critères principaux : taux de réponse globale (complète ou partielle), durée de la réponse, délai de progression.

Le taux de réponse globale a été de 23,1% dans le groupe voie orale et de 14,8% dans le groupe voie IV.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

On ne dispose pas de résultats sur la durée de la réponse et le délai de progression. Seul est fourni le délai de progression depuis la 1<sup>ère</sup> ligne : 26,6 semaines dans le groupe voie orale et 23,8 semaines dans le groupe voie IV.

Les deux groupes n'étaient pas homogènes à l'inclusion en termes de facteurs pronostiques avec notamment dans le groupe topotécan voie IV une proportion plus élevée de patients présentant un statut de performance égal à 2, un délai de progression plus court et un nombre plus important de lésions de grande taille.

## **Etude 478**

Etude de phase III, randomisée ouverte ayant comparé topotécan associé à un traitement symptomatique adapté (Active Symptom Control, ASC) versus un traitement symptomatique adapté seul chez 141 patients présentant un cancer du poumon à petites cellules en rechute dont le traitement de première ligne ne pouvait être réintroduit (rechute survenant précocement dans un délai de moins de 90 jours).

Les patients inclus devaient être âgés de plus de 18 ans, avoir un statut de performance (échelle ECOG)  $\geq 2$ , 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. Suite à 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 ( $\leq 60$  jours ou  $> 60$  jours).

Le topotécan était donné par voie orale à la dose de 2,3 mg/m<sup>2</sup>/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 des patients : le Patient Symptom Assessment complété par les patients 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 de 110 patients par groupe pour une survie médiane attendue à 12 semaines avec le traitement symptomatique et de 20 semaines avec le topotécan oral associé aux soins de support, 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<sup>ème</sup> patient. La puissance de l'étude n'a donc été que de 80%.

## Résultats

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 avait une tumeur localisée et environ deux tiers des patients avaient un statut de performance inférieure ou égal à 1.

La médiane de survie (critère principal) a été améliorée de 3 mois par le topotécan oral associé 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 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 ( $p=0,0357$ ).

Critères secondaires :

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

Il a été observé une différence 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 un traitement symptomatique adapté, les nausées (32,9%), les vomissements (22,9%) et la diarrhée (21,4%) ont été les événements 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 repose principalement sur une étude de phase III, randomisée ouverte ayant comparé topotécan oral (forme ne disposant pas d'AMM) 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 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 été d'ordre hématologique (61,2% de neutropénie de grade 3-4 et 37,7% de thrombopénie de grade 3-4).

La Commission note que l'équivalence en termes d'efficacité des posologies testées entre la voie d'administration orale et intraveineuse du topotécan n'a pas été établie au regard des deux études présentées par la firme.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Le cancer du poumon 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 2ème ligne ;  
Il existe des alternatives médicamenteuses ;  
Impact de Santé Public 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.

Il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité compte tenu :

- d'un gain modeste observé en médiane de survie avec la forme orale du topotécan par rapport au seul traitement palliatif ;
- des doutes sur la transposabilité en pratique réelle des résultats de la forme orale à la forme intra-veineuse du topotécan.

Aussi, on ne peut présumer qu'HYCAMTIN apportera une réponse supplémentaire au besoin de santé publique par rapport aux médicaments utilisés en deuxième ligne dans la pratique actuelle.

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

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu de l'absence de données avec la forme intraveineuse dans le cancer du poumon à petites cellules en rechute lorsque la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée, HYCAMTIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge actuelle.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement standard actuel en 1ère 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<sup>ère</sup> ligne et chez lesquels l'intervalle sans rechute a été d'au moins 3 mois<sup>3</sup>. 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 comparatives<sup>4</sup>.

---

<sup>3</sup> David M Jackman, Bruce E Johnson. Small-cell lung cancer. Lancet 2005 ; 366 :1385-1396

<sup>4</sup> 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.

Le topotécan voie orale a permis dans cette situation d'obtenir une amélioration de la médiane de survie de 3 mois en comparaison au seul traitement palliatif (6,5 mois versus 3,5 mois ;  $p = 0,0104$ ).

Les données de comparaison indirecte avec la forme orale de topotécan suggèrent une amélioration de la médiane de survie du même ordre que celle observée avec les médicaments utilisés en 2<sup>ème</sup> ligne.

#### **4.4. Population cible**

27500 nouveaux cas de cancer bronchique ont été diagnostiqués en France en 2002<sup>5</sup>. Parmi ceux-ci, entre 15 % et 20 % sont des cancers à petites cellules.

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

Ainsi, la population cible d'Hycamtin 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 cas par an.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans cette extension d'indication.

---

<sup>5</sup> 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