

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

-

**Réunion n°16 du 5 MARS 1997**

Nouvel examen des spécialités

**HYCAMTIN 4 mg, poudre pour perfusion****Flacon de 5 ml**

Laboratoires SMITHKLINE BEECHAM

L'avis de la Commission du 5 février 1997 est modifié comme suit

lire :

**HYCAMTIN 4 mg, poudre pour perfusion****Flacon de 5 ml - B/5 et B/25**

Laboratoires SMITHKLINE BEECHAM

**AGENCE DU MEDICAMENT COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

-

**AVIS DE LA COMMISSION**

-

**Réunion n° 14 du 5 février 1997**

-

HYCAMTIN 4 mg, poudre pour perfusion

Flacon de 5 ml

-

Laboratoire SMITHKLINE BEECHAM

chlorhydrate de topotécan

Liste I

Date de l'AMM centralisée : 12 novembre 1996

Caractéristiques de la demande : inscription Collectivités

## **I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### **Principe actif**

Le principe actif de la spécialité HYCAMTIN 4 mg, poudre pour perfusion est le chlorhydrate de topotécan.

### **Originalité**

Topotécan est un principe actif original qui appartient à une classe thérapeutique connue, les inhibiteurs de la topoisomérase I, déjà représentée par l'irinotécan qui est indiqué dans les cancers colo-rectaux.

### **Propriétés pharmacodynamiques**

L'activité antitumorale du topotécan se caractérise par l'inhibition de la topoisomérase I, enzyme qui joue un rôle essentiel dans la réplication de l'ADN.

### **Pharmacocinétique**

La fixation du topotécan aux protéines plasmatiques a été faible (35% ) et sa distribution entre cellules sanguines et plasma assez homogène.

### **Indications thérapeutiques**

Topotécan est indiqué dans le traitement du carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une ou plusieurs lignes de chimiothérapie.

### **Posologie**

### POSOLOGIE INITIALE

La dose recommandée de topotécan est de 1,5 mg/m<sup>2</sup> 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. Un minimum de 4 cures est recommandé car le temps médian de réponse au cours des essais cliniques se situe entre 7,6 et 11,6 semaines.

Avant l'administration de la première cure de topotécan, les patientes doivent avoir un nombre de polynucléaires neutrophiles supérieur à 1,5. 10<sup>9</sup>/l, et un nombre de plaquettes supérieur à 100. 10<sup>9</sup>/l.

### POSOLOGIE ULTERIEURE

Topotécan ne doit pas être réadministré si le nombre de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1.10<sup>9</sup>/l, celui des plaquettes inférieur à 100.10<sup>9</sup>/l et si le taux d'hémoglobine est inférieur à 9 g/dl (après transfusion si nécessaire).

Les patientes ayant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles inférieur à 0,5.10<sup>9</sup>/l) pendant 7 jours ou plus, ou ayant une neutropénie sévère associée à une fièvre ou une infection, ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, doivent être traitées de la façon suivante :

- soit réduction de la dose à 1,25 mg/m<sup>2</sup>/jour (ou réduction ultérieure à 1,0 mg/m<sup>2</sup>/jour si nécessaire),
- soit administration prophylactique de G-CSF lors des cures ultérieures afin de maintenir la dose-intensité, en commençant au jour 6 de la cure (un jour après la fin de l'administration de topotécan). Si la neutropénie n'est pas contrôlée de façon adéquate avec l'administration de G-CSF, les doses de topotécan doivent être réduites.

On doit également réduire les doses si le nombre de plaquettes est inférieur à 25.10<sup>9</sup>/l. Au cours des essais cliniques lorsque la dose avait été réduite à 1,0 mg/m<sup>2</sup> et qu'une nouvelle réduction de la dose était nécessaire pour contrôler les effets indésirables, l'administration de topotécan a été arrêtée.

### POSOLOGIE CHEZ LES PATIENTS INSUFFISANTS RENAU

Il n'y a pas suffisamment de données disponibles pour recommander une dose chez les patientes dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min. Les données disponibles indiquent que la dose doit être réduite chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée. La dose recommandée pour les patientes dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 39 ml/min, est de 0,75 mg/m<sup>2</sup>/jour.

## II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

### Classement dans la classification ATC

Non répertorié à l'ATC, peut être rattaché à :

Code ATC : 0/L01D

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs

01 : Antinéoplasiques

D : Antibiotiques cytotoxiques et apparentés

### Classement dans la nomenclature ACP

L : Anticancéreux et immunosuppresseurs

C2 : Tumeurs malignes

P2 : Cytostatiques

2.1 : Substances agissant par interférence avec la duplication de l'ADN, ou sa transcription

2.1.2 : Agents intercalants

(b) : Molécules de synthèse ayant un mode d'action voisin : "intercalants" (non anthracyclines)

Inhibiteurs de la topoisomérase I

### Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Ce sont les anthracyclines, les dérivés du platine, le cyclophosphamide et le paclitaxel indiqués dans le cancer de l'ovaire.

### Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

TAXOL Paclitaxel

des Laboratoires BMS

qui est indiqué dans le carcinome métastatique de l'ovaire et a obtenu récemment une

extension d'indication dans le traitement de première ligne.

### III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

-

#### **Analyse des essais cliniques sur le médicament et des données comparatives**

4 études ouvertes de phase II ont inclus 506 patientes après échec au traitement à base de platine ou à une association platine/paclitaxel. Une de ces études est randomisée et compare l'activité du topotécan à celle du paclitaxel après échec au traitement à base de platine.

Le topotécan était administré en cycle de 1,5 *mg/m2/j* pendant 5 jours toutes les 3 semaines pendant au minimum 4 cures.

Les critères d'efficacité étaient essentiellement le taux de réponse, le temps de progression et la survie globale.

Le taux de réponse pour la totalité des études a été de 16%.

L'étude comparative montre un taux de réponse, un délai sans progression, une survie globale pour le topotécan comparables à ceux du paclitaxel.

La toxicité est sévère avec un effet indésirable hématologique limitant : neutropénie (sévère chez 60% des patientes), thrombopénie (sévère chez 23% des patientes) et anémie (sévère chez 36% des patientes). Les autres effets indésirables le plus souvent rapportés ont été d'ordre gastro-intestinal tels que nausées, vomissements et diarrhées, constipation et stomatite.

#### **Service médical rendu**

Le carcinome métastatique de l'ovaire est une affection dont le degré de gravité est évident.

Le topotécan a démontré son efficacité dans cette indication au prix d'effets indésirables qui limitent son emploi.

Les alternatives thérapeutiques dans le traitement de deuxième ligne sont peu nombreuses.

La place du topotécan est limitée dans la stratégie thérapeutique du traitement du carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une ou plusieurs lignes de chimiothérapie.

#### **Amélioration du service médical rendu**

Compte tenu de son rapport bénéfice/risque HYCAMTIN apporte une amélioration du service médical rendu modeste de niveau III dans le traitement du cancer de l'ovaire.

**Stratégie thérapeutique recommandée**

L'incidence annuelle en France du cancer de l'ovaire est de l'ordre de 12 à 14 pour 100 000 femmes soit 3500 à 4500 nouveaux cas par an. Deux fois sur trois, le cancer de l'ovaire était diagnostiqué à un stade avancé.

HYCAMTIN est une alternative thérapeutique au TAXOL dans le traitement de deuxième ligne des cancers de l'ovaire après échec d'une ou plusieurs lignes de chimiothérapie.

**Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.