



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 février 2009

FOSCAN 4 mg/ml, solution injectable (CT 5910)

Flacon de 3,5 ml (CIP 563 565-0)

Flacon de 5 ml (563 596-7)

B/1

BIOLITECH PHARMA LTD

témoporfine

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux oncologues.

Date de l'AMM européenne centralisée : 24 octobre 2001

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu et évaluation de l'amélioration du service médical rendu

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

témoporfine

1.2. Originalité

La témoporfine est un agent photosensibilisant utilisé dans le traitement photodynamique des tumeurs. L'activité pharmacologique est déclenchée par la photoactivation sous une lumière non thermique de 652 nm après administration intraveineuse.

1.3. Indication

« Foscan est indiqué dans le traitement palliatif des carcinomes épidermoïdes avancés de la tête et du cou après échec des traitements antérieurs et chez les patients qui ne peuvent pas être traités par radiothérapie, chirurgie ou chimiothérapie systémique. »

1.4. Posologie

« Le traitement photodynamique par Foscan doit exclusivement être administré dans des centres spécialisés en cancérologie dans lesquels une équipe pluridisciplinaire évalue le traitement sous la surveillance de médecins connaissant bien le traitement photodynamique. Il faut administrer Foscan au moyen d'un cathéter intraveineux placé à demeure dans une grosse veine proximale d'un membre, de préférence au pli du coude, par injection intraveineuse unique lente d'au moins 6 minutes. Vérifier la perméabilité du cathéter à demeure avant l'injection et prendre toutes les précautions requises pour éviter une extravasation.

En raison de la couleur violet foncé de la solution et de l'utilisation de flacons en verre ambré, il n'est pas possible d'effectuer un examen visuel à la recherche d'éventuelles particules en suspension. Par mesure de précaution, il faut donc utiliser un filtre en ligne, lequel est fourni dans la boîte. Ne jamais rincer avec du chlorure de sodium ou toute autre solution aqueuse.

La posologie est de 0,15 mg/kg poids du corps. Ne pas diluer Foscan.

Administrer la dose requise de Foscan par injection intraveineuse lente d'au moins 6 minutes.

96 heures après l'administration de Foscan, le site du traitement doit être illuminé par une lumière de 652 nm provenant d'une source laser autorisée. Il faut diriger la lumière sur toute la surface de la tumeur en utilisant une microlentille à fibre optique autorisée. Dans la mesure du possible, la zone illuminée doit s'étendre 0,5 cm au-delà des marges tumorales.

L'illumination doit survenir entre 90 heures et 110 heures après l'injection de Foscan.

La dose de lumière incidente est de 20 J/cm², délivrée sous une irradiance de 100 mW/cm² au niveau de la surface tumorale, ce qui implique une durée d'illumination d'environ 200 secondes.

Chaque champ doit être illuminé une seule fois lors de chaque traitement. L'illumination peut englober plusieurs champs ne se superposant pas. Il faut s'assurer qu'aucune zone tissulaire ne reçoit plus que la dose de lumière spécifiée. Les tissus situés à l'extérieur de la zone cible doivent être complètement protégés pour éviter toute photoactivation par la lumière disséminée ou réfléchie.

Le médecin traitant peut administrer une deuxième cure de traitement s'il le juge opportun, quand une nécrose et une élimination supplémentaires de la tumeur sont jugées

nécessaires. Il est recommandé de respecter un intervalle d'au moins 4 semaines entre les traitements. »

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents antinéoplasiques
L01X	Autres antinéoplasiques
L01XD	Agents utilisés en thérapie photodynamique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments utilisés dans le cadre de soins palliatifs, notamment les corticoïdes et les antalgiques.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

FOSCAN a obtenu une AMM européenne centralisée sous circonstances exceptionnelles le 24 octobre 2001 dans l'indication suivante : « Foscan est indiqué dans le traitement palliatif des carcinomes épidermoïdes avancés de la tête et du cou après échec des traitements antérieurs et chez les patients qui ne peuvent pas être traités par radiothérapie, chirurgie ou chimiothérapie systémique ».

La commission de la transparence a évalué cette spécialité en 2004 sur la base de l'étude pivot 8B rappelée ci-dessous et a conclu à un service médical rendu insuffisant. En 2006, Foscan a été inscrit sur la liste des spécialités agréées aux collectivités par décision ministérielle.

Dans le cadre de l'AMM initiale, le laboratoire s'était engagé à réaliser une étude ayant pour objectif la confirmation d'un bénéfice palliatif chez les patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures au stade avancé ainsi que de disposer d'un registre de suivi des patients traités par Foscan et ce jusqu'à la soumission et la conclusion du CHMP sur les résultats de l'étude post-AMM. A cet effet, une étude (TEM-HNC-001) non comparative a été réalisée (entre novembre 2002 et novembre 2006).

Le CHMP dans son avis du 19 mars 2008 ayant pris en compte le respect par le laboratoire de ses obligations spécifiques et les résultats de la réévaluation du rapport bénéfice-risque a supprimé la restriction de l'AMM de FOSCAN.

Sur la base de cette nouvelle étude, le laboratoire sollicite une réévaluation du SMR ainsi qu'une appréciation de l'ASMR.

3.1. Efficacité

A/ Rappel des résultats de l'étude pivot 8B évaluée en 2004¹

Etude non comparative, évaluant le bénéfice clinique de FOSCAN (0,15 mg/kg) photoactivé chez 147 patients présentant un cancer des voies aéro-digestives supérieures (VADS) réfractaire ou ne relevant pas d'un traitement par chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie.

- Critère principal : évolution à 12-16 semaines de 5 symptômes majeurs (douleur, déglutition, mâchage, défiguration et langage) évaluée par le « questionnaire tête et cou » de l'Université de Washington
- Critère secondaire : réponse tumorale à 12-16 semaines ; taux de survie à 1 an

Echelle de l'Université de Washington :

- douleur (0 – 4, aucune – douleur sévère non contrôlée par les médicaments)
- déglutition (0 – 3, aucun problème – ne peut avaler)
- mâchage (0 – 2, aucun problème – ne peut mâcher même des solides mous)
- défiguration (0 – 4, aucun problème – ne peut se montrer en public)
- langage (0 – 4, aucun problème – ne peut être compris)

Echelle de la réponse tumorale selon l'OMS

- réponse complète : disparition de tous les signes de la maladie déterminée par deux observations séparées de moins de 4 semaines
- réponse globale : réduction de la taille des lésions d'au moins 50% déterminée par deux observations séparées de moins de 4 semaines

¹ Quatre études d'efficacité ont été présentées dans le dossier initial. Trois d'entre elles n'ont pas été retenues car la population incluse ne correspondait pas à celle de l'indication.

Amélioration symptomatique :

L'analyse de l'efficacité sur le critère principal (évolution des symptômes) a porté sur 128 des 147 patients inclus.

28 des 128 patients analysés ont rapporté une amélioration symptomatique sur l'échelle de l'Université de Washington. Une disparition ou une diminution d'au moins deux points pour l'ensemble des symptômes a été rapporté dans la moitié des cas.

Pour 19 autres patients, l'analyse a porté sur la prévention des complications. Les résultats de cette analyse n'ont pas été fournis.

Réponse tumorale :

- Diminution de la masse tumorale fonction de la profondeur :

% de réduction de la masse tumorale	Toutes les lésions N=102	<10 mm N=52	10 à <20 mm N=31	>20 mm N=19
100	44 (43%)	31 (60%)	9 (29%)	4 (21%)
>50	59 (58%)	39 (73%)	15 (48%)	5 (26%)
>25	66 (65%)	39 (75%)	18 (58%)	9 (47%)

- Diminution de la masse tumorale fonction de l'illumination :

Le caractère complet de l'illumination a été déterminé en comparant la surface de chaque lésion et le diamètre du spot lumineux. L'illumination a été considérée comme complète lorsque la surface d'illumination était supérieure ou égale à celle de la tumeur.

% de réduction de la masse tumorale	Toutes les lésions N=102	Illumination complète N=82	Illumination incomplète N=20
100	44 (43%)	41 (50%)	3 (15%)
>50	59 (58%)	51 (62%)	8 (40%)
>25	66 (65%)	55 (67%)	11 (55%)

Après la première administration, une réponse tumorale a été observée chez 37 (25%) des 147 patients.

Chez les 43 patients considérés par les investigateurs comme ayant pu bénéficier au maximum de Foscan (tumeur non externalisée dont la profondeur est inférieure à 10 mm et ayant pu être complètement illuminée), une réponse complète a été observée chez 10 patients avec une durée de réponse de 145 jours.

La médiane de survie a été de 487 jours chez les patients ayant une réponse tumorale objective et de 214 jours chez les patients non répondeurs.

3.2. Effets indésirables

Selon le résumé des caractéristiques du produit, tous les patients traités par FOSCAN étaient devenus temporairement photosensibles.

Sur 855 patients constituant la base de données, 170 patients ont rapporté 176 cas de photosensibilité, incluant 19 réactions sévères. L'incidence globale des cas sérieux de phototoxicité a été de 1,6%.

La plupart des effets toxiques associés à ce traitement ont été des effets locaux observés dans la région de l'illumination et parfois dans les tissus environnants.

Effets très fréquents :

- douleur au site d'injection (12%)
- hémorragie, douleur du visage, nécrose buccale, dysphagie, œdème du visage

Effets fréquents :

- sensation de brûlure et réaction au site d'injection
- œdème, trismus, difficultés de déglutition, infection localisée, fièvre, ulcération buccale, nécrose cutanée
- brûlure, cloques, érythème, hyperpigmentation, réaction de photosensibilité, coups de soleil
- vomissements, anémie, nausées, sensations vertigineuses

Conclusion de l'étude pivot :

L'étude retenue présente de nombreuses insuffisances méthodologiques et imprécisions dans la présentation des résultats. Les patients inclus ne sont pas représentatifs de la population cible. Le nombre de patients répondeurs est faible et la quantité d'effet est difficile à apprécier. Le produit n'apparaît efficace que sur des tumeurs de faible profondeur, accessibles à l'illumination complète, de forme régulière.

La tolérance globale est médiocre, et l'ensemble des patients a présenté une réaction de photosensibilité.

L'usage de Foscan est considérablement limité par la nécessité d'une photoprotection complexe du patient pendant 3 semaines, alors que la durée moyenne de réponse ne dépasse pas 145 jours chez les 7% de patients (10/147) ayant eu une réponse complète.

B/ Nouvelle donnée :

Etude TEM-HNC-001

Etude non comparative ayant inclus 43 patients présentant un cancer des voies aéro-digestives supérieures (VADS) réfractaire ou ne relevant pas d'un traitement par chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie. Les patients inclus devaient présenter une tumeur dont la profondeur n'excède pas 10 mm et qui soit accessible à une illumination totale par une fibre laser.

L'objectif principal était la réponse tumorale objective (réponse complète², réponse partielle³).

Les critères secondaires ont été le pourcentage de réponse complète, la durée de la réponse tumorale, le temps jusqu'à progression, la qualité de vie, la survie globale, l'indice de performance ECOG, le poids, l'évaluation globale du bénéfice du traitement par le patient et la tolérance.

Foscan a été administré à la posologie de 0,15 mg par voie veineuse suivi 96 heures plus tard d'une illumination de la tumeur par un laser à diode (dose de lumière 20J/cm², irradiance de 100 mW/cm², longueur d'onde 652 nm).

A l'issue du traitement, les patients ont été évalués deux fois par semaines durant les 4 premiers mois puis tous les mois jusqu'au 10^{ème} mois.

2 La réponse complète était définie par la disparition de la lésion tumorale déterminée par au moins deux observations espacées d'un mois 4 semaines

3 La réponse partielle était définie par une réduction de 50% ou plus de la taille de la lésion tumorale déterminée par au moins deux observations espacées d'un mois 4 semaines

Critères d'inclusion :

- âge \geq 18 ans
- indice de performance ECOG de 0, 1 ou 2
- carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou avancé, confirmé histologiquement (cavité buccale, oropharynx, larynx)
- documentation de l'échec des thérapies précédentes
- documentation de la décision selon une équipe multidisciplinaire, ou équivalent, de l'incapacité à suivre une thérapie curative par radiothérapie, chirurgie ou chimiothérapie
- présence d'une tumeur unique, discrète, localement accessible
- profondeur de la tumeur n'excédant pas 10 mm mise en évidence par imagerie à résonance magnétique (IRM). Les patients ayant une contre-indication à l'IRM peuvent être explorés par CT scan
- tumeur clairement visible et accessible sans restriction à l'illumination utilisant une fibre optique à microlentille
- document du plan de traitement montrant que la tumeur peut être illuminée complètement et adéquatement avec 3 spots au plus, se chevauchant au minimum
- les patients ayant une extension métastatique limitée étaient acceptés sous condition que, selon l'investigateur, l'étendue de la maladie ne cause pas une sortie prématurée de l'étude.

Résultats :

L'analyse de l'efficacité a porté sur 39 des 43 patients inclus ayant reçu le traitement. L'âge médian était de 59,5 ans. L'atteinte de la cavité buccale était prédominante et a concerné plus de la moitié des cas (21 des 39 analysés). L'atteinte oropharyngée a concerné environ un tiers des patients (11 des 39).

Tous les patients avaient bénéficié d'un traitement antérieur par chirurgie, 37 avaient reçu une radiothérapie (associé à la chirurgie ou à la chimiothérapie) et 13 avaient reçu une chimiothérapie associée à la chirurgie et la radiothérapie.

Une réponse tumorale objective (critère principal) a été observé chez 21 des 39 patients analysés : 19 patients ont eu une réponse complète et 2 une réponse partielle.

La durée médiane de la réponse a été de 131 semaines en cas de réponse complète et de 123 semaines en cas de réponse partielle.

A 4 mois, un tiers des patients (13 des 39 patients traités) était en échec thérapeutique : poursuite évolutive de la maladie chez 7 patients et décès chez 5 patients.

A 10 mois, environ la moitié des patients était en échec thérapeutique : poursuite évolutive de la maladie chez 14 patients et décès chez 7 patients.

Le temps médian de survie sans progression a été de 131 semaines chez les répondeurs.

L'estimation du taux de survie à 10 mois a été de 91% chez les patients répondeurs.

Au cours de l'étude, 20 patients ont maintenu le même indice de performance ECOG, 15 patients avaient eu une amélioration de l'ECOG de 1 à 0 et 3 patients ont eu une détérioration de 0 à 1.

L'évaluation de la qualité de vie par le questionnaire EORTC QLQ-C30 ou EORTC QLQ-H&N35 est difficile à interpréter du fait, d'une part, d'une évaluation d'un état avant-après du patient sans comparateur, et d'autre part, du nombre limité de patients évalués (8 patients à 10 mois sur les 31 sélectionnés à l'inclusion pour le questionnaire EORTC QLQ-C30 et 4 sur les 25 pour EORTC QLQ-H&N35).

Données de tolérance de l'étude TEM-HNC-001 :

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été une phototoxicité (41%), une douleur au site tumoral (21%), une douleur non spécifique (13%) et une dysphagie (13%).

Les réactions de phototoxicité (22 événements) ont été rapportées chez 16 patients ; 4 patients ont eu des réactions de grade 3 ou 4 dont 2 ont eu une nécrose buccale.

Dans trois quart des cas (74%), les réactions de phototoxicité ont été observées dans les deux semaines qui suivent l'administration de Foscan.

Conclusion :

La réévaluation du dossier Foscan s'appuie sur une nouvelle étude TEM-HNC-001 non comparative ayant inclus 43 patients présentant un cancer des voies aéro-digestives supérieures (VADS) réfractaire ou ne relevant pas d'un traitement par chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie. Les patients inclus devaient présenter une tumeur dont la profondeur n'excédait pas 10 mm et qui soit accessible à une illumination par une fibre laser. Une réponse tumorale objective (critère principal) a été observée chez 21 patients des 39 analysés : 19 patients ont eu une réponse complète et 2 une réponse partielle.

La durée médiane de la réponse a été de 131 semaines en cas de réponse complète et de 123 semaines en cas de réponse partielle.

A 10 mois, environ la moitié des patients était en échec thérapeutique : poursuite évolutive de la maladie chez 14 patients et décès chez 7 patients.

Au cours de l'étude, 20 patients ont maintenu le même indice de performance ECOG, 15 patients avaient eu une amélioration de l'ECOG de 1 à 0 et 3 patients ont connu une détérioration de 0 à 1.

L'évaluation de la qualité de vie par le questionnaire EORTC QLQ-C30 ou EORTC QLQ-H&N35 est difficile à interpréter du fait, d'une part, d'une évaluation d'un état avant-après du patient sans comparateur et d'autre part, d'un nombre limité de patients évalués (8 patients à 10 mois sur les 31 sélectionnés à l'inclusion pour le questionnaire EORTC QLQ-C30 et 4 sur les 25 pour EORTC QLQ-H&N35).

Cette nouvelle étude a été réalisée dans une population très sélectionnée de patients conformément aux résultats suggérés dans l'étude pivot (08b) évaluée par la commission en 2004 (tumeur complètement accessible à l'illumination et dont la profondeur ne dépasse pas 10 mm). Cependant, comme pour l'étude pivot, l'absence notamment de comparaison aux soins de support ne permet pas une appréciation précise de la quantité d'effet de cette thérapeutique.

La majorité des effets indésirables rapportés durant l'étude ont été d'intensité légère à modérée sauf la nécrose buccale. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été une phototoxicité (41%), une douleur au site tumoral (21%), et une dysphagie (13%).

La commission regrette en particulier l'absence de toute approche comparative avec ou sans randomisation, et la réalisation des études en ouvert. L'hétérogénéité des patients inclus doit aussi être soulignée, ainsi que l'absence d'un comité centralisé, pour le diagnostic d'incurabilité (chirurgie ou radiothérapie) et l'évaluation du critère de jugement.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les carcinomes épidermoïdes avancés des voies aérodigestives supérieures (la tête et du cou) engagent le pronostic vital ;

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée palliative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est faible ;

Il s'agit d'un traitement de recours ;

Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques médicamenteuses ;

Intérêt de santé publique attendu :

Le fardeau de santé publique représenté par les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) est important. Celui représenté par les patients ayant un carcinome épidermoïde avancé en traitement palliatif qui pourraient bénéficier de FOSCAN, est faible du fait de leur nombre restreint.

La prévention des cancers des VADS et l'amélioration de leur prise en charge constitue un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles (étude non comparative, absence de comparaison aux soins de support), on peut considérer qu'il n'y a pas d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie pour cette spécialité.

Les spécialités FOSCAN ne semblent donc pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour FOSCAN dans cette indication.

Compte-tenu des faiblesses méthodologiques de l'évaluation de l'efficacité de ces spécialités, la commission considère que le service médical rendu par FOSCAN est faible.

4.2. Amélioration du service médical rendu

FOSCAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à la prise en charge actuelle.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement standard des tumeurs inopérables de la sphère ORL est actuellement en France une association concomitante d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie à base de sels de platine avec ou sans 5-fluoro-uracile.

En cas d'échec de ces thérapeutiques, il n'existe pas d'alternative validée. Le méthotrexate est la monochimiothérapie qui peut être utilisée en pratique avec des taux de réponse de l'ordre de 25 à 30% et des médianes de survie ne dépassant pas 6 à 8 mois dans la plupart des séries.

Pour les patients parvenus à un stade avancé de la maladie, ne pouvant plus être traités par chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie et présentant les critères suivants : une tumeur non externalisée dont la profondeur n'excède pas 10 mm et qui soit accessible à une illumination par une fibre laser, FOSCAN représente une nouvelle option thérapeutique.

4.4. Population cible

Le nombre de nouveaux cas de cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) a été estimé à environ 12.270⁴ en l'an 2005.

Dans plus de 95% des cas⁵, ces cancers sont des carcinomes de type épidermoïde. (11657) Le stade localement avancé représente environ 60% des cas^{6, 7}, soit environ 6.994 cas par an.

Selon les experts, 50% de ces patients peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical. Les 50% restants, soit 3.497 patients, sont candidats à un traitement par l'association radiothérapie + chimiothérapie.

Selon les experts, moins d'un tiers des patients présentant une reprise évolutive pourront bénéficier d'une chirurgie de rattrapage, en raison du risque de complications et/ou de séquelles trop lourdes à supporter.

En considérant que les 2/3 soit restant échapperont à un moment ou un autre à la thérapeutique radio-chimiothérapie, le nombre de patients relevant de l'indication AMM de Foscan est estimé à 2.330 patients par an.

En tenant compte des éléments suivants :

- la place dans la stratégie thérapeutique de Foscan (une tumeur non externalisée dont la profondeur n'excède pas 10 mm et qui soit accessible à une illumination par une fibre laser), ce pourcentage de patients représente 29% des cas (43 des 147 patients de l'étude pivot).
- l'inéligibilité des patients dans environ la moitié des cas à cause d'un état général dégradé, d'une estimation de survie limitée, d'un contexte socio-familial ne permettant pas de suivre les précautions liées à la photosensibilité

La population cible de Foscan est donc estimée à environ 300 patients par an.

4.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4 Présentation des dernières données d'incidence et de mortalité par cancer en France et des tendances des 25 dernières années (1980-2005) - Conférence de presse du 21 février 2008. INVS/Hôpitaux de Lyon/Francim/INCA

5 <http://www.ligue-cancer.asso.fr> (2003)

6 State of the art management of locally advanced head and neck cancer. Br J Cancer 2005; 92: 1341-1348

7 Edwards S.Kim, Current opinion oncology, 2002, 14 :334-42.