



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 juillet 2007

TARGRETIN 75 mg, capsule molle
flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 100 capsule(s) : 365 747-9

Zeneus Pharma

bexarotène

Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier et soumis à une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en oncologie médicale et en hématologie.

Collectivités

Date de l'AMM européenne (procédure centralisée) : 29 mars 2001

Motif de la demande : Réévaluation du SMR et de l'ASMR suite au dépôt de nouvelles données

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

bexarotène

1.2. Indications

Traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT), au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique.

1.3. Posologie

La thérapie par bexarotène ne doit être commencée et poursuivie que par des médecins ayant acquis une expérience suffisante dans le traitement des patients atteints de LCT.

La dose initiale recommandée est de 300 mg/m²/jour. Les capsules molles de Targretin seront administrées par voie orale en une prise par jour lors d'un repas.

Recommandations concernant la modification de la dose : en cas de toxicité, la dose de 300 mg/m²/jour peut être diminuée à 200 mg /m² / jour puis à 100 mg /m² / jour ou le traitement interrompu temporairement. Lorsque la toxicité est contrôlée, la posologie peut être prudemment réaugmentée. Avec un suivi clinique approprié, certains patients peuvent être traités par des doses supérieures à 300 mg / m² / jour. Des doses supérieures à 650 mg/m²/jour n'ont pas été évaluées. Lors d'essais cliniques, le bexarotène a été administré jusqu'à 118 semaines.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2006

L : ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L01 : ANTINEOPLASIQUES
L01X : AUTRES ANTINEOPLASIQUES
L01XX : AUTRES ANTINEOPLASIQUES
L01XX25 : Bexarotène

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Aux stades avancés de la maladie, les traitements utilisés comprennent :

- en monothérapie :

- ROFERON A (interféron alpha 2a)
- METHOTREXATE BELLON (méthotrexate) et les spécialités à base de méthotrexate

- des associations de cytotoxiques notamment le protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de la firme de réévaluation du SMR et de l'ASMR de cette spécialité s'appuie sur une conférence de consensus réalisée par le groupe européen d'oncologie « EORTC¹ » et publiée en 2006. Cette publication concerne le traitement du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary (sous populations de l'indication AMM).

La première évaluation de la spécialité par la Commission date du 3 avril 2002 (inscription collectivités) qui a conclu à un SMR modéré et la rubrique ASMR a contenu le texte suivant : « En l'absence de données comparatives, la Commission ne peut apprécier le niveau d'amélioration du service médical rendu. »

3.1. Efficacité

A/ Rappel des données cliniques évaluées par la Commission dans son avis du 3 avril 2002

Le dossier TARGRETIN dans le traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes avait comporté une étude de phase II/III non comparative (L-1069-24) ayant inclus des patients à un stade avancé de la maladie et réfractaires à au moins un autre traitement systémique.

Méthodologie :

- 93 patients à un stade avancé de la maladie (stades IIB, IIII, IVA, IVB) confirmé par une biopsie et pour lesquels un traitement systémique était envisageable.
- durée de traitement : 16 semaines minimum (durée moyenne de traitement non fournie)
- TARGRETIN 75mg : 61 patients ont été traités à la posologie recommandée par l'AMM de 300 mg/m²/jour et 32 patients ont été traités à une posologie supérieure à 300 mg/m²/jour (résultats non présentés dans ce groupe).

Critères de jugement :

En l'absence de critère standard, l'évaluation a pris en compte les signes (lésions cutanées, atteinte ganglionnaire et viscérale) et les symptômes de la maladie, selon :

- une évaluation clinique globale réalisée par le médecin,
- un score composite défini et évalué par la firme. Ce score compte plus de cinq index lésionnels dont l'appréciation se fait à chaque visite selon une cotation de 0 à 8 (0 : absence de lésion, 8= lésion sévère) en tenant compte de l'érythème, l'induration cutanée et la surface cutanée atteinte.

La réponse tumorale globale était la somme de la réponse clinique complète² et de la réponse partielle³.

Les résultats ne sont donnés que chez les 61 patients traités initialement par 300 mg/m²/jour :
- selon l'évaluation clinique globale : le taux de réponse tumorale globale a été de 51% (31/61) et le taux de réponse clinique complète de 3% (2/61).

¹ European Organisation for Research and Treatment of Cancer

² définie comme l'absence de manifestations (cutanées, lymphatiques, viscérales)

³ définie comme une réduction de plus de 50% des manifestations cutanées, lymphatiques ou viscérales.

- selon le score composite : le taux de réponse tumorale globale a été de 31% (19/61) et le taux de réponse clinique complète de 7% (4/61).

La réponse tumorale globale a été comparable à celle observée sous interféron et les autres rétinoïdes, mais le taux de réponse complète (défini comme le taux de réponse clinique complète avec une biopsie cutanée négative) semble plus faible que celui observé avec les autres traitements (p26 EPAR).

3.2. Effets indésirables

Les données de tolérance étaient disponibles pour 152 patients atteints de LCT dont 109 traités à la dose recommandée de 300 mg/m²/jour). Les arrêts de traitement pour effets indésirables ont concerné 24 patients sur 152.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés ont été :

- hypertriglycéridémie (> 50%) avec un risque potentiel de pancréatite
- hypercholestérolémie (28%)
- hypothyroïdie (29%)
- céphalées (27%)
- leucopénie (20%)
- prurit (20%)
- asthénie (19%)
- éruptions cutanées (16%)
- dermatite exfoliative (15%)
- douleurs (12%)

L'hypothyroïdie apparaît généralement 4 à 8 semaines après le début du traitement. Elle peut être asymptomatique. Elle répond au traitement par thyroxine et disparaît après l'arrêt du médicament.

B/ Données issues de la publication de la conférence de consensus organisée par l'EORTC :

La publication, datant de mars 2006, d'une conférence de consensus organisée par l'EORTC sur le traitement du mycosis fongoïde (MF) et du syndrome de Sézary a été versée au dossier. Les recommandations ont été élaborés sur la base de la classification de « Oxford centre for evidence based medicine »⁴.

Le mycosis fongoïde a été classé en stades cliniques pronostiques fondés sur la classification internationale TNM⁵. Les données présentées dans ce document portent notamment sur le traitement de seconde ligne du MF aux stades avancés (IIB, III, IVA, IVB) et le syndrome de Sézary. Dans le cadre du traitement du stade avancé en seconde intention, une étude⁶ non comparative a été prise en compte et correspondant à celle mentionnée dans l'avis de la Commission de 2002.

Dans le cadre du traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes à un stade avancé, cette conférence d'experts a proposé l'utilisation du bexarotène (TARGRETIN) en deuxième ligne. Le niveau de la recommandation est gradé B au vue des études de niveau 2b (démonstration issue d'une étude de cohorte ou d'un essai clinique de qualité méthodologique faible).

⁴ Centre of Evidence Based-Medicine. Levels of evidence and grades of recommendations. Available from :http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp

⁵ T : dimension de la tumeur – N : Atteinte des ganglions – M : Métastases

⁶ Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-Cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. J Clin Oncol 2001;19:2456-71

3.3. Conclusion

La Commission ne dispose pas de nouvelles données comparatives concernant la spécialité en termes d'efficacité ou de tolérance depuis l'examen du dossier le 3 avril 2002.

La demande du laboratoire de réévaluation du SMR et de l'ASMR s'appuie sur la publication d'une conférence de consensus organisée par l'EORTC (mars 2006) relative au traitement du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary. Dans le cadre du traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes à un stade avancé, cette conférence d'experts a proposé l'utilisation du bexarotène (TARGRETIN) en deuxième ligne.

Le laboratoire se base sur la constatation par cette conférence d'experts que le bexarotène (TARGRETIN) a un niveau de preuve plus élevé (une seule étude prospective non comparative) que les autres médicaments enregistrés en France dans la prise en charge des lymphomes T cutanés épidermotropes à un stade avancé, pour demander une amélioration de son SMR et son ASMR. Ce constat ne signifie pas pour autant que le bexarotène (TARGRETIN) est plus efficace que ces mêmes médicaments.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT), au stade avancé de la maladie engagent le pronostic vital ;

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est modeste ;

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention ;

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ;

Le service médical rendu par cette spécialité est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La Commission considère que TARGRETIN reste un moyen thérapeutique supplémentaire dans le cadre de la prise en charge des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT), au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique. Il n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les stades avancés des lymphomes cutanés T épidermotropes se caractérisent par un envahissement ganglionnaire, la survenue de tumeurs, une érythrodermie. Les traitements utilisés comprennent la radiothérapie quand le nombre de tumeurs est faible, et dans le cas contraire une monothérapie par interféron ou par méthotrexate.

Le bexarotène (TARGRETIN) représente une alternative thérapeutique dans les stades avancés mais encore peu évolutif. A ce stade de la maladie aucune thérapeutique n'a fait preuve d'une modification du pronostic de la maladie.

En cas de maladie très évolutive et de lésions disséminées, une polychimiothérapie (protocole CHOP notamment) peut être envisagée. La rémission obtenue est le plus souvent partielle et transitoire.

4.4. Population cible

L'incidence annuelle des lymphomes cutanées dans l'Union européenne est estimée à 0,36 cas pour 100 000. En France, l'estimation de la prévalence est de 3 200 cas et une incidence annuelle de 223 cas.

Le stade avancé (IIB à IVB) représente environ un tiers des cas soit environ 960 patients. Environ 20% sont réfractaires à au moins un traitement ainsi la population cible de Targretin est estimée à environ 200 patients.