

AVIS DE LA COMMISSION

27 octobre 2004

LYSODREN 500 mg, comprimé
Flacon de 100 comprimés

HRA Pharma

mitotane

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en endocrinologie, en cancérologie, en pédiatrie ou en médecine interne.

Statut de médicament orphelin

Date de l'AMM : 28 avril 2004

Motif de la demande : inscription Collectivités

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

mitotane

1.2. Indication

Traitement symptomatique du corticosurréalome malin avancé (non opérable, récidivant ou métastasé). L'efficacité de Lysodren sur le carcinome corticosurrénalien non fonctionnel n'est pas établie.

1.3. Posologie

Le traitement doit être instauré par un spécialiste expérimenté jusqu'à obtention d'une dose thérapeutique stable.

Adultes

Le traitement doit être débuté à la dose de 2-3 g de Lysodren par jour. La dose journalière totale doit être répartie en deux ou trois prises en fonction du patient. Il est préférable de prendre Lysodren au cours des repas.

Les doses doivent éventuellement être réduites à 1 à 2 g par jour au bout de 2 mois de traitement (dose cumulative de 200 g) ou en cas d'intolérance.

En cas d'effet indésirable grave, en particulier neurologique, on peut être amené à interrompre temporairement le traitement. En cas d'intolérance peu sévère, la dose doit être réduite de façon à atteindre la dose maximale tolérée.

Si le dosage plasmatique du mitotane est disponible, il est recommandé de surveiller la concentration plasmatique. La toxicité neurologique étant observée à des concentrations plasmatiques supérieures à 18-20 mg/l, cette limite ne devrait donc pas être dépassée. Il est suggéré, mais les preuves sont moins solides, que des concentrations plasmatiques supérieures à 14 mg/l seraient associées à une meilleure efficacité. Il faut tenir compte du fait que les ajustements de doses ne s'accompagnent pas immédiatement de modifications de la concentration plasmatique de mitotane. Lorsque le dosage plasmatique du mitotane est disponible, le traitement par Lysodren peut être débuté avec des doses élevées (4-6 g/ jour en prises multiples) jusqu'à obtention d'une dose cumulée de 75 g (en 15 jours environ). Ensuite, il est souhaitable de surveiller la concentration plasmatique de mitotane une fois par mois, jusqu'à l'obtention d'une concentration stable.

Le traitement par Lysodren doit être poursuivi aussi longtemps qu'il apporte un bénéfice clinique. En l'absence de bénéfice clinique au bout de 3 mois à la dose optimale (définie empiriquement et/ou en fonction du dosage plasmatique), et en l'absence de toxicité, on peut envisager une augmentation de la dose jusqu'à 6 g par jour.

Enfants

La sécurité et l'efficacité du mitotane chez des patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies et on ne dispose que de données très limitées à ces âges.

La dose de mitotane utilisable en pédiatrie n'est pas bien définie : le traitement doit être commencé à la dose de 1,5 à 3,5 g/m²/jour chez l'enfant ou l'adolescent et peut être réduite au bout de 2 à 3 mois selon les concentrations plasmatiques de mitotane. Comme chez l'adulte, les doses doivent être diminuées en cas d'intolérance sévère (voir ci-dessus).

La dose journalière doit être divisée en deux ou trois prises selon le confort du patient. Lysodren doit être administré de préférence pendant les repas.

Atteinte hépatique

Le mitotane étant métabolisé principalement par le foie, on peut s'attendre à ce que la concentration plasmatique de mitotane devrait augmenter en cas d'insuffisance hépatique. Cependant en l'absence d'expérience sur l'utilisation du mitotane chez des patients présentant une atteinte hépatique, il n'est pas possible de faire des recommandations de dose chez ces patients. Dans l'attente, il n'est pas recommandé d'utiliser le mitotane en cas d'insuffisance hépatique sévère, et la prudence est recommandée en cas d'atteinte hépatique minime ou modérée. Le suivi de la concentration plasmatique du mitotane est particulièrement recommandé chez ces patients.

Atteinte rénale

En l'absence d'expérience sur l'utilisation du mitotane chez des patients présentant une atteinte rénale, de sorte qu'il n'est pas possible de faire des recommandations de dose chez ces patients. Dans l'attente de telles données, il n'est pas recommandé d'utiliser le mitotane en cas d'insuffisance rénale sévère, et la prudence est de mise en cas d'atteinte rénale minime ou modérée. Le suivi de la concentration plasmatique du mitotane est particulièrement recommandé chez ces patients.

Patients âgés

En l'absence d'expérience sur l'utilisation du mitotane chez les patients âgés, il n'est pas possible de faire des recommandations de posologie chez ces patients. Dans l'attente de telles données, la prudence est recommandée et des mesures fréquentes de la concentration plasmatique du mitotane sont fortement recommandées.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

L : antinéoplasiques et immunomodulateurs
L02 : thérapeutique endocrine
L02B : antihormones et apparentées
L02BG mitotane

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Protocoles de chimiothérapie utilisant notamment cisplatine, étoposide, doxorubicine.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Vingt et une études portant sur le traitement du corticosurrénalome malin (CSM) ont été versées au dossier et sont présentées ci-dessous sous forme tabulée. La forme galénique du traitement étudié (mitotane) a été variable selon les études : préparation hospitalière, comprimé (LYSODREN) ou inconnue. Ces publications ont portées sur environ 500 patients, traités pour la plupart par LYSODREN. Seules 3 études ont porté spécifiquement sur des stades avancés ou métastatiques (8/9, 16, 17). L'étude 13 a comporté des patients ayant reçu du mitotane à un stade métastatique, mais également des patients traités en adjuvant. après chirurgie.

Référence de l'étude	Schéma de l'étude et groupe contrôle	Produit(s) évalués , dose, schéma et voie d'administration	Nombre de patients	Principaux résultats
Haak HR 1994 (2)	Ouverte Comparaison de la survie selon la mitotanémie (<14 mg/l ou \geq 14 mg/l)	Mitotane (Lysodren) 4-8 g/j en 4 prises	96 patients suivis entre 1959 et 1992. 62 ont reçu du mitotane dont 11 en adjuvant.	Pas d'effet du mitotane sur la survie. Réponse tumorale - Tumeur primitive : (6/14) patients si mitotanémie \geq 14 mg/l vs (0/15) si mitotanémie < 14 mg/l (p=0,004) - récurrence : (9/13) patients si mitotanémie \geq 14 mg/l vs (0/10) si mitotanémie < 14 mg/l (p=0,0008) . Effet favorable de la mitotanémie sur la survie (p \leq 0,01).
Barzon L 1997 (3)	Ouverte rétrospective	Mitotane (Lysodren) 4-8 g/j	45 dont 27 ont reçu du mitotane avec ou sans chimiothérapie complémentaire durée médiane 8 mois (1-36).	Pas d'effet du mitotane adjuvant sur le délai de récurrence après résection chirurgicale ni sur la survie. Chez les patients ayant reçu chimiothérapie + mitotane (n=12), la durée médiane de survie a été significativement plus longue (31 mois (11-104)) que chez ceux recevant le mitotane seul (n=11, 14 mois (2-64), p < 0,05 log rank test).
Dickstein G 1998 (4)	Série de cas	Mitotane (formulation inconnue) 1,5 à 2 g/j	4 patients suivis pendant 21 à 68 mois après chirurgie	Au moment de la publication, 2 patients n'avaient pas récidivé (après 21 et 57 mois de traitement). Un patient est décédé après 68 mois de traitement d'une autre cause, sans récurrence tumorale ni métastase. Le 4 ^{ème} patient a eu 2 métastases pulmonaires au bout de 48 mois de traitement et était sans récurrence 6 mois après résection des métastases.

Wooten MD 1993 (5)	Ouverte (étude rétrospective + revue de la littérature anglaise entre 1952 et 1992)	Mitotane (Lysodren), dose non rapportée	Etude rétrospective : 8 patients inclus dont 4 traités par Lysodren dans (pas d'autres précision) Revue de la littérature : 1 891 patients avec CSM dont 551 traités par mitotane	Régression de la tumeur chez 1 patient sur 4. 64 publications ont été recensées et ont porté au total sur 551 patients ayant reçu du mitotane (non adjuvant). Un tiers des patients avaient une réponse au moins partielle au mitotane (définition de la réponse variable selon l'investigateur)
Luton JP 1990 (6)	Ouverte	Mitotane (formulation en gélule): dose initiale 10g/j (4 à 16 g/j) Dose d'entretien : 7 g/j (3 à 20g/j)	105 patients traités de 1963 à 1987 à l'hôpital Cochin dont 88 suivis plusieurs années. 80 patients ont eu une chirurgie.	Parmi les 59 patients traités par mitotane, 47 avaient un CSM fonctionnel. Parmi les 37 patients traités par mitotane et avec une réponse tumorale évaluée, 27 patients (73%) ont eu une progression tumorale, 2 ont eu une stabilisation pendant 36 et 56 mois, et 8 ont eu une régression tumorale partielle. L'analyse multivariée n'a pas permis de mettre en évidence d'impact significatif du mitotane sur la survie.
Pommier RF 1992 (1)	Ouverte	Mitotane (Lysodren) dose non rapportée	73 patients (29 patients ont reçu Lysodren seul ou associé à des agents divers)	Aucune réponse objective complète, 7 patients ont eu une réponse partielle (24%)
Kasperlik-Zaluska AA 2000 (7)	Ouverte	Mitotane (formulation inconnue) dose adaptée niveaux plasmatiques, en moyenne 6 g/j	82 patients. 59 patients ont reçu du mitotane après la chirurgie: chez 32 il a été commencé immédiatement après la chirurgie, et chez 27 après un intervalle de 2 à 24 mois ; 2 autres patients sont arrivés à des stades plus tardifs du suivi.	56 % des patients ont survécu pendant plusieurs mois (4 à 118 mois) dans le groupe traité immédiatement après la chirurgie. Il n'y a eu que 22 % de survivants parmi les patients qui ont reçu mitotane 2 à 24 mois après la chirurgie..
Berruti A 1998 (8) et Terzolo M 2000 (9)	Prospective, ouverte	Mitotane (Lysodren) 2 - 4 g/j plus chimiothérapie (etoposide, doxorubicine et cisplatine).	28 patients avec CSM avancé inopérable.	Selon les critères OMS : réponse globale 15/28 (53.5 % I.C. 95 %: 35 – 72 %) dont réponse complète 2/28 (7,1%) et réponse partielle 13/28 (46,4%). Maladie stable chez 8 patients ; maladie évolutive chez 5. Chez les patients ayant répondu, le délai de progression a été de 24,4 mois.

Ilias I 2001 (10)	Rétrospective ouverte	Mitotane (formulation inconnue) : dose initiale 3 à 6 g/j, diminuée à 1 g/j	2 patients ayant un CSM suivis pendant 14 et 16 ans avec du mitotane à faible dose.	Maladie stabilisée chez les 2 patients au moment de la publication.
Icard P 2001 (11)	Série de cas Rétrospective	Mitotane (formulation inconnue). Dose initiale 12g/j diminuée à 3 - 4 g/j en 3 prises	Revue de 253 patients avec CSM. Mitotane comme traitement adjuvant chez 135 patients (53.8 %), en post-opératoire chez 103 patients (76 %) et en pré et post opératoire chez 27 patients (20 %). La majorité des patients ayant reçu du mitotane étaient des patients avec tumeurs sécrétantes ou n'ayant pas subi de chirurgie curative.	Amélioration de la survie chez les patients ayant un CSM métastatique (stade IV) traités par mitotane après chirurgie.
Vassilopoulos-Sellin R 2001 (12)	Revue rétrospective	Mitotane Formulation inconnue 2 à 5 g/j	217 patients avec CSM. 74 patients ont reçu du mitotane (réponse évaluable chez 43 seulement).	52,4 % des patients se sont améliorés sous mitotane. Durée globale de survie significativement plus élevée chez les patients qui ont répondu au mitotane que chez ceux ayant progressé sous mitotane (p=0,01).
Baudin E 2001 (13)	Prospective ouverte Intérêt des dosages de mitotane comme facteur pronostique de la réponse clinique.	Mitotane (gélules) 6 -12 g/j en 3 prises, en fonction des niveaux plasmatiques	24 patients. Traitement de première intention chez 13 patients ayant une maladie métastatique, traitement adjuvant chez 11 patients immédiatement après la chirurgie.	Chez 14/24 (58 %) des patients, le mitotane plasmatique était > 14 mg/l. Réponse objective (1 complète, 3 réponses partielles hormonales) chez 4/13 patients ayant une maladie métastatique. Les réponses objectives ont été observées chez des patients avec mitotanémi au seuil thérapeutique. Pas de réponse chez les patients ayant des niveaux plasmatiques constamment bas (suggérant que la formulation peut être un élément important pour l'efficacité). 8/11 patients sous mitotane adjuvant ont eu une récurrence malgré des niveaux plasmatiques > 14 mg/L. Une toxicité neurologique de grade 3 ou 4 chez 3 patients, tous avec une mitotanémi > 20 mg/L. Une moyenne de 3,7 mois a été nécessaire pour atteindre

				les taux plasmatiques les plus élevés.
Favia G 2001 (14)	Série rétrospective	Mitotane (Lysodren) 4 - 5 g/j	31 patients CSM fonctionnel ou non. 18 (58%) d'entre eux ou eu du mitotane en adjuvant après la chirurgie.	Résultats globaux de survie. Pas d'étude de l'effet du mitotane.
Khorram- Mannesh A 2001 (15)	Série rétrospective	Mitotane (formulation inconnue). 2 -6,5 g/j (dose moyenne 4 g/j,) étude des taux plasmatiques	18 patients avec CSM. Après la chirurgie, 12 patients ont reçu du mitotane ave un suivi des niveaux plasmatiques pendant une durée médiane de 12 mois.	Pas de corrélation entre la dose de mitotane et les taux plasmatiques. Peu d'effets indésirables du mitotane grâce au suivi plasmatique ayant permis l'emploi de plus faibles doses (dose médiane: 4 g/j) chez 5/12 patients . 3 patients ont présenté des nausées, dont un avec troubles visuels. Les symptômes ont disparu après adaptation des doses. 2 éruptions cutanées régressives malgré la poursuite du traitement. Pas de résultats sur l'efficacité du mitotane, non évaluable dans cette étude.
Heilmann P 2001 (16)	Revue rétrospective	Mitotane (Formulation inconnue). dose cible 9-10 g/j en fonction des niveaux plasmatiques.	9 patients (8 avec CSM métastatique) traités par Lysodren avec suivi du mitotane plasmatique. 3 patients n'ont pas atteint la dose cible.	Durée moyenne de survie significativement plus longue chez les patients dont les niveaux plasmatiques étaient de plus de 14 mg/l par rapport à ceux chez qui ces niveaux n'ont pas été atteints ($41.2 \pm$ 16.2 contre 6.3 ± 3.6 mois, $p <$ 0.01). La dose de mitotane nécessaire pour atteindre ce niveau a varié d'un patient à l'autre. Les effets indésirables sévères ont été observés chez les patients dont les mitotanémies étaient de plus de 20 mg/l (élévation des enzymes hépatiques (6/9), modifications de la formule sanguine (5/9), atteintes du SNC non précisées (4/9))

Kornely E 1994 (17)		Mitotane (Formulation inconnue). 12 g/j (dose initiale, diminuée progressivement jusqu'à 1,5 g/j pendant 35 mois en en raison des effets indésirables)	1 patiente avec CSM métastatique suivie 4 ans avec un traitement par mitotane	Traitement de 1989 à 1994: rémission complète pendant près de 4 ans. Les effets secondaires digestifs ont été contrôlés en diminuant la dose de mitotane.
Wajchenberg BL 2000 (18)	Etude rétrospective	Mitotane (Formulation inconnue). 3 à 13g/j .	47 patients (22 enfants) avec CSM suivis au cours des 17 dernières années au Brésil. 15 d'entre eux ont reçu du mitotane pendant 1 à 17 mois.	Pas de présentation précise des résultats. Seul un patient a eu une régression des métastases après 2 mois de mitotane. Pas d'effet évident chez les autres patients et pas d'augmentation évidente de la survie.
Kasperlik-Zaluska AA 1998 (19)	Série rétrospective	Mitotane (Formulation inconnue). Dose initiale 8 - 10 g/j diminuée à 3 - 5 g/j en fonction des taux plasmatiques	21 cas de CSM traités par chirurgie, avec thérapie adjuvante par mitotane seul pour 17 patients ,avec suivi des niveaux plasmatiques.	4 patients traités par mitotane sont décédés après une survie moyenne de 18 mois. Les 13 autres patients ont eu une survie moyenne de 44 mois.
Kahn 2000 (20)	Phase II ouverte + comparaison historique	Mitotane (1-4 g/l) associé à streptozocine (1g/j pendant 5 jours puis 2g toutes les 3 semaines) (protocole SO) Durée médiane de traitement 5 mois. Les critères de réponse étaient l'évolution biochimique et radiologique, et le délai de récurrence ou d'apparition d'une métastase.	40 patients dont 15 avec métastases au moment du diagnostic. 22 avaient une tumeur fonctionnelle.	Le protocole SO a eu un effet significatif sur le délai de récurrence [(n=17), 66 ± 14 mois, p=0,02] lorsqu'il a été administré en adjuvant, par comparaison à l'absence de traitement adjuvant lors de la chirurgie, avec administration lors de l'apparition de récurrence ou de métastases (n=11, délai sans récurrence de 22 ± 7 mois) Le protocole SO administré en adjuvant a eu également un effet plus important sur la durée de survie (p=0,01, durée de survie non mentionnée) . 8/17 patients du groupe SO adjuvant étaient encore en vie 9 à 14 ans après le diagnostic (médiane 11 ans) alors que seul un patient traité au moment de la récurrence était considéré comme en survie (survie de 18 ans).

Williamson 2000 (21)	Phase II ouverte Objectif primaire : évaluation du taux de réponse à étoposide+ cisplatine chez des patients avec CSM avancé ou métastatique, objectif secondaire : réponse au mitotane chez les patients en échec à étoposide+ cisplatine	Mitotane 4 g par jour puis augmentation progressive des doses en fonction de la tolérance.	45 patients éligibles pour l'étude. La plupart des patients étaient en stade IV. 17 ont reçu du mitotane, dont 16 évaluables.	Taux de réponse partielle objective du mitotane : 2/16.
----------------------	---	--	--	---

3.2. Effets indésirables

Dans les études, les effets indésirables les plus fréquents (>1/10) ont été :

- ataxie
- paresthésies
- confusion
- gynécomastie
- vomissements
- leucopénie
- allongement du temps de saignement
- hypercholestérolémie
- hypertriglycémie

3.3. Conclusion

On ne dispose pas d'études prospectives contrôlées sur l'effet du mitotane dans le traitement symptomatique du corticosurrénalome malin avancé (non opérable, récidivant ou métastaté).

Une partie des résultats présentés a porté sur l'administration du mitotane en adjuvant à la chirurgie et/ou dans le cas des tumeurs primitives, c'est à dire hors de l'indication actuelle (2,3,7,11,14,15,19,20). Seules 3 études ont porté spécifiquement sur des stades avancés ou métastatiques (8/9,16, 17).

L'efficacité du mitotane ne peut être estimée avec précision en raison de l'absence d'études comparatives, des faiblesses méthodologiques de l'ensemble des études et de l'absence de critères de réponse objectifs et homogènes dans des études qui sont pour la plupart rétrospectives.

Les études ayant porté spécifiquement sur les patients métastatiques et/ou récidivants ont montré que:

- Dans une étude (8), une réponse globale a été observée chez environ 53% des patients (15/28), incluant une réponse complète chez 7% (2/28) d'entre eux. Le délai moyen de progression a été de 24,4 mois chez les répondeurs.
- Dans une autre étude (16), la survie a été significativement supérieure chez les patients avec mitotanémie ≥ 14 mg/l ($41,2 \pm 16,2$ mois) à celle des patients dont la mitotanémie était < 14 mg/l ($6,3 \pm 3,6$ mois, $p < 0,01$).
- Dans une troisième étude chez des patients métastatiques (13), une relation a été également retrouvée entre le taux de réponses objectives et la mitotanémie (réponse objective : 4/13 patients, tous avec une mitotanémie ≥ 14 mg/l).

Les résultats sur les patients traités en adjuvant de la chirurgie et/ou porteurs de tumeurs primitives apportent des éléments complémentaires avec :

- des résultats contrastés sur la survie : aucun effet n'était apparu globalement dans certaines études (2,6) alors qu'un effet sur la survie est apparu dans d'autres études pour des mitotanémies ≥ 14 mg/l, ou lorsque le mitotane avait été associé à d'autres thérapeutiques (3, 20), ou administré en adjuvant immédiatement après la chirurgie (7,11).
- un effet positif global sur la réponse tumorale, avec des réponses partielles de l'ordre de 24%, effet lui aussi lié à la mitotanémie (2)

Les effets indésirables du LYSODREN sont bien déterminés, dominés par les troubles digestifs, l'hypercholestérolémie et la toxicité neurologique. Une surveillance régulière des taux de mitotane circulants permet d'en limiter la survenue. Il est habituellement considéré que la toxicité neurologique survient pour des concentrations plasmatiques supérieures à 20 mg/l et que l'efficacité anti-tumorale est observée pour des concentrations plasmatiques supérieures à 14 mg/l.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le corticosurréalome malin avancé engage le pronostic vital dans un délai bref ;
LYSODREN entre dans le cadre d'un traitement symptomatique ;
Le rapport efficacité/ effets indésirables de cette spécialité est important ;
Cette spécialité est un médicament de première intention ;
Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité (protocoles de chimiothérapie) ;

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

LYSODREN apporte une ASMR importante (niveau II) en termes d'efficacité, dans la prise en charge habituelle du corticosurréalome malin avancé (non opérable, récidivant ou métastasé).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le LYSODREN est en première ligne du traitement médical après échec d'un traitement chirurgical, ou chez les patients non opérables ou métastatiques.
Les thérapeutiques médicamenteuses alternatives reposant sur des chimiothérapies n'ont pas fait la preuve d'une efficacité supérieure et sont habituellement proposées en deuxième intention. La radiothérapie n'est pas considérée à l'heure actuelle comme un traitement anti-tumoral satisfaisant.

4.4. Population cible

La population cible est celle des corticosurréalomes malins avancés (non opérable, récidivant ou métastasé).

On ne dispose pas de données épidémiologiques sur le corticosurréalome malin en France.

L'incidence annuelle du corticosurréalome malin est estimée à 0,5 à 2 cas par million d'habitants (incidence internationale et aux états unis) , soit 30 à 120 cas.

Les corticosurréalomes sont fonctionnels dans près de 60% des cas (EPAR).

La tumeur est récidivante ou non résécable (stade avancé) dans environ 50 à 80% (avis d'expert) des cas.

Le nombre de cas incidents relevant de l'indication serait de l'ordre de 9 à 58.

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.