



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

25 mai 2011

CARYOLYSINE 10 mg, solution à diluer et solvant pour solution injectable et pour application cutanée

Flacon en verre de 2 ml de solution – ampoule en verre de 10 ml de solvant (CIP 384 784-3) (B/1)

GENOPHARM

chlorméthine

Code ATC : L01AA05 (analogues de la moutarde à l'azote)

Liste I

Date de l'AMM : visa le 2 juin 1949, validation le 31 décembre 1997 - rectificatif le 04 mars 2008

Motif de la demande : Evaluation de l'ASMR dans l'indication « traitement du lymphome cutané T epidermotrope » conformément à l'article L. 163-12 du code de la sécurité sociale.

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

chlorméthine

1.2. Indications

« Voie injectable :

Traitement de la maladie de Hodgkin en polychimiothérapie.

Application cutanée :

- Traitement du lymphome cutané épidermotrope (Mycosis fongoïdes).
- Traitement local du psoriasis de l'adulte. »

1.3. Posologie

« Application cutanée

Dissoudre une ampoule de solvant de NaCl dans un flacon de CARYOLYSINE puis dans 40 ml d'eau ou dissoudre un flacon de CARYOLYSINE dans 50 ml d'eau. Appliquer la solution reconstituée à l'aide d'une compresse sur les lésions en débordant sur la peau saine. L'application sera évitée sur le visage, sauf en cas de lésion. Laisser sécher au moins 5 minutes avant de se rhabiller et ne pas se laver pendant quelques heures.

Débuter par une application par jour en traitement d'attaque, puis espacer progressivement les applications. Éviter le contact du produit avec les muqueuses. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

L	Anticancéreux et immunosuppresseurs
L01	Anticancéreux
L01A	Cytotoxique Alkylant
L01AA	analogues de la moutarde à l'azote
L01AA05	Chlorméthine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les spécialités indiquées dans le traitement du mycosis fongoïde

Dans les premiers stades de cette pathologie deux autres cytotoxiques peuvent être utilisés :

- en cas d'échec ou d'allergie à la CARYOLYSINE : BICNU (carmustine) inscrit aux collectivités et disponible par rétrocession et
- en cas de non réponse à ces deux premiers traitements : METHOTREXATE BELLON (méthotrexate) à faible dose.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

CARYOLYSINE dont le principe actif est la chlorméthine (aussi connu sous le nom de méchloréthamine) a fait l'objet d'un visa le 2 juin 1949 validé en A.M.M le 31 décembre 1997. CARYOLYSINE est indiqué dans le traitement de la maladie de Hodgkin, du psoriasis et du lymphome cutané. Son inscription sur la liste des médicaments remboursables et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités remonte à janvier 1962.

Le SMR a été qualifié d'important dans toutes les indications lors de l'inscription et a été confirmé lors des réévaluations successives. Du fait de la date de la première inscription, la Commission de la transparence (CT) n'a pas été amenée à se prononcer sur l'ASMR du produit. L'entreprise demande en conséquence que la CT se prononce sur l'ASMR de CARYOLYSINE dans le traitement du lymphome cutané epidermotrope (mycosis fongoïde). L'entreprise a déposé les résultats d'une étude non comparative qui est analysée ci-après.

3.1. Efficacité

Etude de Quatrebarbes et al ¹

Etude non comparative dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une application bi-hebdomadaire d'une solution de méchloréthamine 0,02% et de crème de bétaméthasone chez 64 patients ayant un mycosis fungoïde à un stade précoce.

Le traitement consistait en une application d'une solution aqueuse à 0,02% de méchloréthamine sur toutes les lésions cutanées, exceptée la tête, deux fois par semaine, à des jours non consécutifs pendant 6 mois. Ce traitement était suivi par une application de betamethasone crème 10 minutes après et il devait être conservé pendant 24 heures.

En cas d'intolérance cutanée sévère, les applications de méchloréthamine étaient reprises à une concentration de 0,01% après résolution de l'intolérance locale.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de réponse complète durant les 6 mois de traitement.

La réponse complète était définie par une disparition totale des lésions cliniques. Une réponse partielle correspondait à une disparition de plus de 50% des lésions et une réponse mineure était définie par une amélioration de moins de 50% des lésions initiales.

Les critères secondaires comprenaient :

- le délai moyen d'obtention d'une réponse complète
- le pourcentage d'intolérances sévères cutanées correspondant soit à la survenue d'un érythème sévère, soit une sensation de brûlures ou bien d'un eczéma imposant l'arrêt de traitement

Résultats :

L'âge moyen des patients était de 63 ans.

Parmi les 64 patients inclus, la moitié (33/64) était au stade IA, 41% au stade IB et 8% au stade IIA. :

- 33 soit 51% au stade IA.
- 26 soit 41% au stade IB.
- 5 soit 8 % au stade IIA.

Par rapport à la surface corporelle totale, la surface moyenne des lésions représentait pour le stade IB² 44± 26% et 62 ± 25% pour le stade IIA.

¹ de Quatrebarbes J., Estève E., Bagot M., Bernard P., Beylot-Barry M., Delaunay M., D'Incan M., Souteyrand P., Vaillant L., Cordel N., Courville P., Joly P., for the French Study Group of Cutaneous Lymphomas Treatment of Early-Stage Mycosis Fungoides With Twice-Weekly Applications of Mechlorethamine and Topical Corticosteroids Arch Dermatol. 2005; 141:1117-1120. <http://archderm.ama-assn.org/cgi/content/full/141/9/1117>

Une réponse complète a été obtenue chez 37 des 64 (58%) patients inclus dans un délai moyen de $3,6 \pm 2,5$ mois avec la répartition suivante selon les stades du mycosis :

61% (20 /33) au stade IA

58% (15 /26) au stade IB,

40% (2 /5) au stade IIA

Des réponses partielles ont été observées chez 5 patients (8%) et des réponses mineures chez 22 patients (34%).

Le pourcentage d'intolérance cutanée sévère a été de 28% (18/64).

Près de la moitié des patients (17/46) en réponse complète a rechuté dans un délai moyen de $7,7 \pm 6,5$ mois. L'autre moitié des patients était toujours en réponse complète après un suivi moyen de $13,5 \pm 8,4$ mois.

Autre données :

Les données de la littérature sur l'utilisation quotidienne de méchloréthamine (Cf. annexe 1) suggèrent un pourcentage de réponse complète s'échelonnant de 42% à 50% obtenu sous un délai moyen de 7,9 à 12 mois selon l'étude^{3, 4, 5, 6}.

3.2. Effets indésirables

Le pourcentage d'intolérances sévères a été de 28% (18/64). Celles-ci consistaient à des érythèmes et prurit intense associés à des sensations de brûlures dans 11 cas et en une réaction eczémateuse dans 7 cas. Après arrêt et résolution des phénomènes d'intolérance, 4 malades parmi ceux-ci ont pu continuer les applications de méchloréthamine à une concentration divisée par deux.

3.3. Conclusion

Une étude non comparative a évalué l'efficacité et la tolérance d'une application bi-hebdomadaire d'une solution de méchloréthamine 0,02% et de crème de bétaméthasone chez 64 patients ayant un mycosis fongique à un stade précoce.

Le traitement consistait en une application d'une solution aqueuse à 0,02% de méchloréthamine sur toutes les lésions cutanées (exceptée la tête), deux fois par semaine, à des jours non consécutifs pendant 6 mois. Ce traitement était suivi par une application de bétaméthasone crème 10 minutes après et devait être maintenu pendant 24 heures.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de réponse complète durant les 6 mois de traitement.

Parmi les 64 patients inclus, la moitié (33/64) était au stade IA, 41% au stade IB et 8% au stade IIA. :

Une réponse complète a été obtenue chez 37 des 64 (58%) patients inclus dans un délai moyen de $3,6 \pm 2,5$ mois.

Près de la moitié des patients (17/46) en réponse complète ont rechuté dans un délai moyen de $7,7 \pm 6,5$ mois. L'autre moitié des patients était toujours en réponse complète après un suivi moyen de $13,5 \pm 8,4$ mois.

² Le stade IA correspond à une surface lésionnelle inférieure ou égale à 10% de la surface corporelle.

³ Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch Dermatol*. 2003;139:165-173.

⁴ Hoppe RT, Abel EA, Deneau DG, Price NM. Mycosis fungoides: management with topical nitrogen mustard. *J Clin Oncol*. 1987;5:1796-1803.

⁵ Zachariae H, Thestrup-Pedersen K, Sogaard H. Topical nitrogen mustard in early mycosis fungoides: a 12-year experience. *Acta Derm Venereol*. 1985;65:53-58.

⁶ Ramsay DL, Halperin PS, Zeleniuch-Jacquotte A. Topical mechlorethamine therapy for early stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19:684-691.

Le pourcentage d'intolérance cutanée sévère a été de 28% (18/64). Celle-ci consistait en érythèmes et prurit intense associés à des sensations de brûlures dans 11 cas et à une réaction eczémateuse dans 7 cas.

Au total, la firme a déposé les résultats d'une étude non comparative ayant évalué l'association de méchloréthamine hydrochloride et de betaméthasone en application cutanée bi-hebdomadaire dans le mycosis fungoïde. Vu le schéma de l'étude, l'effet de chacun de ces produits ne peut être apprécié séparément et l'absence de comparaison ne permet pas de quantifier l'apport thérapeutique de la méchloréthamine dans cette situation.

Les données de la littérature sur l'utilisation quotidienne de méchloréthamine suggèrent une efficacité comparable à celle d'une application bi-hebdomadaire. Le RCP du produit préconisait déjà une application quotidienne en traitement d'attaque, puis d'espacer progressivement les applications.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les lymphomes cutanés T épidermotropes sont des proliférations lymphocytaires malignes localisées primitivement à la peau. Ils sont représentés essentiellement par le mycosis fongoïde et par le syndrome de Sezary. Le mycosis fongoïde est considéré comme un lymphome de bas grade, d'évolution lente.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Il s'agit d'un traitement de première intention ;

Il existe peu d'alternatives médicamenteuses à ce stade de la maladie ;

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique des lymphomes est important. Celui du lymphome cutané T épidermotrope est faible compte tenu de sa fréquence. L'amélioration de sa prise en charge thérapeutique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de la lutte contre le cancer.

L'impact de la spécialité CARYOLYSINE sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients traités ne peut pas être évalué compte tenu de l'insuffisance des données disponibles (une étude non comparative en association à la betaméthasone).

Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer la capacité de la spécialité CARYOLYSINE à répondre au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, la spécialité CARYOLYSINE ne présente pas d'intérêt de santé publique dans cette indication .

Le service médical rendu par CARYOLYSINE reste important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

CARYOLYSINE en applications cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge du mycosis fongoïde aux stades débutants.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Des recommandations sur la prise en charge des lymphomes T cutanés ont été publiées par le groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC)⁷. Pour le traitement des stades précoces (Ia, Ib et IIa), les traitements proposés sont :

« En première ligne les traitements dermatologiques sont privilégiés : corticoïdes locaux seuls si lésions limitées, caryolysine ou en cas d'indisponibilité ou d'allergie la carmustine sont appliqués en badigeon. Les photothérapies UVA ou UVB sont une alternative. Le choix entre traitement local et photothérapie se fait en fonction des habitudes des prescripteurs et de la disponibilité des traitements. ».

Dans ce contexte, la spécialité CARYOLYSINE en application cutanée constitue un traitement utile dans la prise en charge du mycosis fongoïde aux stades débutants.

Pour des stades plus avancés, un traitement systémique sera nécessaire.

4.4. Population cible

L'incidence annuelle du mycosis fongoïde est comprise entre 1/350 000 et 1/110 000⁸ soit 186 à 590 patients par an.

Les stades précoces IA, IB, IIA représentent environ 60% de la pathologie soit 112 à 350 patients par an.

⁷ Beylot-Barry M, Dereure O, Vergier B, Barete S, Laroche L, Machet L, Delfau-Larue MH, D'Incan M, Grange F, Ortonne N, Merlio JP, Bagot M, pour le Groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC). Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés. Ann Dermatol Venereol 2010; 137: 611-21

⁸ http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=2584 – accédé le 4 fév 2011

Annexe 1

Tableau 1 : résultats d'efficacité de la méchloréthamine selon le rythme d'applications dans les études publiées

Etudes	Effectif des patients	Stades de la maladie	Réponse complète (%)	Durée de la réponse complète (mois)
Zachariae et al, 1985	33	I et II	42	Non renseigné
Hoppe et al, 1985	101	I (n=68) IIA (n=33)	43	7,9
Ramsay et al, 1988	107	I (n=63) II (n=44)	61	10,9
Kim et al, 2003	195	I (n=177) II (n=44)	50	12
de Quatrebarbes et al, 2005	64	I (n=59) II (n=5)	58	3,6