

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
09 juillet 2014

PHOTOFRIN 75mg, poudre pour solution injectable

B/1 flacon en verre 1 (CIP : 34009 559 492 6 8)

Laboratoire BIOPROJET

DCI	porfimère sodique
Code ATC (2014)	L01XD01 (sensibilisants utilisés dans la thérapie photodynamique)
Motif de l'examen	Réévaluation de l'ASMR suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 10 octobre 2013 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules ou du cancer de l'œsophage ayant fait l'objet d'un traitement locorégional antérieur »

SMR	Faible.
ASMR	En l'état actuel des données, PHOTOFRIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux thérapies actuellement disponibles dans le traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules ou du cancer de l'œsophage.
Place dans la stratégie thérapeutique	En raison d'un petit nombre de patients pouvant bénéficier du traitement par photothérapie dynamique avec PHOTOFRIN, à titre palliatif et selon l'avis d'experts, ce médicament a une place très limitée dans la stratégie de traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules ou du cancer de l'œsophage.
Population cible	La population cible de PHOTOFRIN peut être estimée à 20 patients/an.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	09 avril 1996 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I médicament réservé à l'usage hospitalier

Classification ATC	2014	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Antinéoplasiques
	L01X	Autres antinéoplasiques
	L01XD	Sensibilisants utilisés dans la thérapie photodynamique et radiothérapique
	L01XD01	porfimère sodique

02 CONTEXTE

Dans le cadre de la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Organisation des Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur l'ASMR de spécialités, dont la spécialité PHOTOFRIN 75mg, solution à diluer pour perfusion, objet du présent avis.

Le porfimère sodique, principe actif de PHOTOFRIN, est un médicament photosensibilisant utilisé dans le cadre de la photothérapie dynamique (PDT).

La photothérapie dynamique (PDT) consiste en l'exposition à une lumière laser de cellules tumorales photosensibilisées par l'administration générale ou locale d'un agent pharmacologique.

Le médicament (agent photosensibilisant) sensible à la lumière est injecté par voie intraveineuse, celui-ci va être capté et fixé préférentiellement par les tumeurs cancéreuses mais demeure inactif jusqu'à son exposition à une lumière laser de longueur d'onde appropriée. Par absorption de la lumière, le porfimère sodique acquiert de l'énergie et passe d'un état de repos à un état excité. Le porfimère excité possède un excès d'énergie qu'il va perdre rapidement en passant par un état intermédiaire dit «triplet» responsable des phénomènes de photosensibilisation; l'excès d'énergie de l'état triplet peut être transféré à l'oxygène qui est ainsi excité et appelé alors oxygène singulet. En plus de l'oxygène singulet, des radicaux libres (superoxyde et hydroxyle) sont également formés. Bien que l'ensemble des mécanismes ne soient pas totalement connus, il semble que ce soit l'oxygène singulet et les radicaux libres qui soient les principaux agents cytotoxiques.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« Traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules ou du cancer de l'œsophage ayant fait l'objet d'un traitement locorégional antérieur. »

04 POSOLOGIE

« Posologie :

Elle est de 2 mg/kg administrés au cours d'une injection intraveineuse lente (3 à 5 minutes).

Photoactivation de Photofrin :

Photofrin est activé par la lumière dans la région spectrale de 630 nm. Environ 40 à 50 heures après l'administration de Photofrin, la lumière laser doit être appliquée sur la tumeur à l'aide d'une fibre optique terminée par un diffuseur cylindrique (une fibre optique à diffuseur cylindrique) ou par le passage d'une fibre optique terminée par une microlentille à travers la cannelure de fonctionnement d'un endoscope/bronchoscope.

Surveillance :

Lésions endobronchiques liées à un cancer du poumon non à petites cellules :

Les patients doivent être surveillés étroitement après l'irradiation par laser ; la survenue ou l'aggravation d'une dyspnée ou d'une hémoptysie peuvent nécessiter une bronchoscopie et un débridement en urgence.

En l'absence de complication, deux jours après l'irradiation, le patient subira une bronchoscopie de débridement afin d'extraire les tissus nécrosés.

S'il existe une tumeur résiduelle après la bronchoscopie de débridement, une seconde irradiation par laser peut être faite, avec les mêmes caractéristiques que la première ; une seconde injection de Photofrin n'est pas nécessaire dans ce cas précis. Cette seconde irradiation par laser doit être administrée entre 96 et 120 heures après l'injection initiale de Photofrin. Une bronchoscopie de débridement doit être de nouveau faite, 2 jours après l'irradiation, plus tôt si cela est nécessaire.

Cancer de l'œsophage :

S'il existe une tumeur résiduelle visible lors de l'endoscopie, après le traitement photodynamique, l'irradiation par laser peut être renouvelée avec les mêmes caractéristiques que l'irradiation précédente ; une seconde injection de Photofrin n'est pas nécessaire dans ce cas précis. Cette seconde irradiation par laser doit être administrée entre 96 et 120 heures après l'injection initiale de Photofrin. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

05.1 Cancer de l'oesophage

La plupart des cancers de l'œsophage sont diagnostiqués à un stade avancé (mauvais pronostic), la gravité du cancer est notamment liée à son extension au moment du diagnostic, par conséquent une majorité de patients sont pris en charge en phase palliative avec pour objectif de traiter la dysphagie. La dysphagie dans les cancers avancés de l'œsophage retentit sur l'état nutritionnel et la qualité de vie des patients. Dans ce cas, l'objectif du traitement est de maintenir l'alimentation par voie orale.

Les recommandations nationales¹ de prise en charge du cancer de l'oesophage ont été réalisées en 2011 conjointement par l'HAS, l'INCa et plusieurs sociétés savantes, celles-ci décrivent les différentes stratégies thérapeutiques définies en fonction du type histologique (épidermoïde/adénocarcinome) et du stade de la tumeur :

- Pour les formes précoces (dysplasie de haut grade et carcinome intramuqueux)
 - traitement de référence : traitement endoscopique par mucosectomie.
- Pour les stades localisés :
 - traitement de référence : chirurgie seule ;
 - la chimiothérapie suivie d'une chirurgie peut être discutée en cas de stade localisé avec suspicion d'envahissement ganglionnaire.
- Pour les stades localement avancés :
 - l'utilité de la radio-chimiothérapie préopératoire est de plus en plus établie pour les adénocarcinomes ;
 - la radio-chimiothérapie suivie d'une chirurgie peut être discutée en cas de tumeur localement avancée de type épidermoïde, notamment en cas de persistance tumorale à l'issue de la radio-chimiothérapie ;
 - la radio-chimiothérapie seule est réalisable à visée curative en cas de cancer épidermoïde localement avancé, et quel que soit le type histologique en cas de contre-indication à la chirurgie ;
 - la chimiothérapie suivie d'une chirurgie peut être discutée en cas de lésion localement avancée adénocarcinomateuse du tiers inférieur semblant résécable facilement ;
 - des soins symptomatiques exclusifs (endoprothèse, etc.) peuvent également être proposés si le patient le souhaite.
- Pour les stades métastatiques :
 - la chimiothérapie palliative est le plus souvent réalisée. Des soins symptomatiques exclusifs (endoprothèse, etc.) peuvent également être proposés.

Le traitement symptomatique repose principalement sur la prise en charge de :

- la douleur ;
- la toxicité de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie ;
- l'altération de l'état psychologique ;
- **la dysphagie et ses conséquences sur l'état nutritionnel :**
 - **si le patient est opérable ou traité à but curatif, les modalités de renutrition incluent :**
 - en 1^{re} intention, une complémentation orale ou une alimentation entérale par sonde,
 - en 2^{de} intention, une jéjunostomie,
 - en 3^e intention, une nutrition parentérale.
 - **si le patient n'est pas traité dans un but curatif, les modalités de désobstruction sont :**
 - **la pose d'une endoprothèse œsophagienne**
 - **la curiethérapie à haut débit de dose,**
 - **la radiothérapie externe avec fractionnement de dose adapté.**

Le besoin thérapeutique est donc en parti couvert par diverses techniques thérapeutiques L'utilisation potentielle de la photothérapie dynamique n'est pas décrite dans ces recommandations.

PHOTOFRIN était jusqu'à peu le seul agent photosensibilisant approuvé aux Etats-Unis ainsi qu'en Europe. Son utilisation se fait en soins palliatifs chez les patients souffrant d'obstruction tumorale de l'oesophage. La longue durée de photosensibilité (6 semaines) qui découle de son utilisation représente un effet indésirable altérant les conditions du vie du patient, ce qui a conduit

¹ Guide ALD n°30 « Cancer de l'oesophage » de la Haute Autorité de Santé et de l'INCa – septembre 2011. Disponible en ligne : [URL] : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1105133/fr/ald-n-30-cancer-de-l-oesophage

au développement de photosensibilisants de deuxième génération comme l'acide 5 aminolévulinique (LEVULAN) utilisé dans les kératoses actiniques, les carcinomes basocellulaires du à son action d'une profondeur de 1,5 mm (photosensibilité = 1 à 2 jours), et les lésions dysplasiques sur oesophage de Barrett, le verteporfin (VISUDYNE) ou le m-THPC (FOSCAN) utilisé en traitement palliatif des cancers de la tête et du cou (photosensibilité = 2 à 4 semaines). Enfin, des photosensibilisants de troisième génération sont en cours de développement et nécessiteraient une activation par longue longueur d'onde permettant une réduction de la durée de photosensibilité et une meilleure spécificité tumorale.

05.2 Cancer du poumon non à petites cellules

Les recommandations nationales² de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules ont été réalisées en 2010 par l'INCa, celles-ci décrivent les différentes stratégies thérapeutiques suivant le stade de la maladie .

La prise en charge symptomatique (douleur, nutrition, etc.) fait partie intégrante de la prise en charge de ces patients.

- **Symptômes thoraciques**

En cas de symptômes thoraciques (toux, hémoptysie, douleur thoracique et dyspnée) prédominants graves, une radiothérapie thoracique à visée palliative peut être proposée en fonction de l'étiologie des symptômes.

- **Obstruction bronchique**

- Un traitement de désobstruction endobronchique est indiqué dans les obstructions proximales graves (trachée et/ou bronches principales, parfois bronches lobaires) par une radiothérapie, une résection au laser, une thermocoagulation ou une cryothérapie. Il sera réalisé par un opérateur entraîné qui jugera de l'opportunité de compléter la désobstruction par la mise en place d'une prothèse endoluminale, en particulier en cas de compression extrinsèque majeure de la lumière bronchique.

- En cas de réapparition d'une obstruction bronchique après un traitement antérieur par radiothérapie, une curiethérapie peut être discutée.

- **Métastases cérébrales**

La radiothérapie cérébrale hypofractionnée est le traitement de référence des symptômes associés à des métastases cérébrales multiples (> 3).

- **Épanchement pleural symptomatique**

- En cas d'épanchement pleural néoplasique libre récidivant sur poumon non trappé, le traitement de référence repose sur un talcage pleural sous thoracoscopie.

- Lorsque le talcage perthoracoscopique n'est pas réalisable, l'instillation intrapleurale de talc en suspension peut être discutée. Le drainage percutané à demeure est réservé à des situations exceptionnelles.

Le besoin thérapeutique est donc en parti couvert par diverses techniques thérapeutiques. L'utilisation potentielle de la photothérapie dynamique dont l'objectif est la désobstruction bronchique n'est pas décrite dans ces recommandations.

² Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules. Collection Recommandations & référentiels, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2010. Disponible en ligne : [URL] : <http://www.e-cancer.fr/publications/55-recommandations-de-pratique-clinique/603-prise-en-charge-therapeutique-du-cancer-du-poumon-non-a-petites-cellules-synthese-des-recommandations>

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Bien qu'il existe des médicaments visant à rendre photosensibles les cellules tumorales (METVIXIA, EFFALA, FOSCAN), aucune n'est indiquée dans les cancers de l'œsophage ou les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules.

06.2 Autres technologies de santé

Pour le traitement palliatif du cancer de l'œsophage avec récurrence obstructive, la mise en place de prothèses (expansives ou pas) avec ou sans résection endoscopique préalable est la technique de référence

Pour le traitement de désobstruction endobronchique, la radiothérapie, la résection au laser, la thermocoagulation ou la cryothérapie représentent les techniques de référence avec la curiethérapie dans un second temps.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

PHOTOFRIN dispose d'une AMM en Argentine, au Canada, aux Etats-Unis, en Europe, au Mexique et au Japon mais ses indications varient suivant les pays.

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours ou changement acté	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne, Royaume-Uni	Oui	Indication identique à celle de l'AMM Française

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	22 avril 1998 (demande d'inscription aux collectivités)
Indication	« Traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules ou du cancer de l'œsophage ayant fait l'objet d'un traitement locorégional antérieur »
SMR (libellé)	« Les cancers du poumon non à petites cellules et le cancer de l'œsophage sont des affections graves. Le porfimère sodique a démontré son efficacité en cas de rechute dans ces indications. Les alternatives ne sont pas médicamenteuses. La désobstruction bronchique peut s'effectuer par laser et la désobstruction œsophagienne par des moyens comme l'endoprothèse ou la curiethérapie endocavitaire. La place de la photothérapie dans la stratégie thérapeutique du traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules ou du cancer de l'œsophage est relativement modeste. » <u>n.b.</u> : Le niveau de SMR n'était pas défini à l'époque du vote du précédent avis de la Commission de la transparence, le SMR correspondait à un ensemble de critères uniquement.
ASMR (libellé)	PHOTOFRIN 75 mg, lyophilisat pour usage parentéral apporte une amélioration du service médical rendu modeste, de niveau III, en termes d'efficacité symptomatique par rapport aux thérapies actuellement disponibles dans le traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules ou du cancer de l'œsophage.
Place dans la stratégie thérapeutique	La place de la photothérapie dans la stratégie thérapeutique du traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules ou du cancer de l'œsophage est relativement modeste

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Aucune nouvelle étude n'a été fournie par le laboratoire. Les données d'efficacité sont issues de la littérature. Lors des études et revues décrites ci-dessous, la photothérapie dynamique (PDT) est utilisée avec l'usage du porfimère sodique, qui pour rappel est le seul agent photosensibilisant ayant cette indication et étant activé par une longueur d'onde bien définie.

Deux études de cohorte et une étude prospective randomisée ont évalué l'efficacité de la photothérapie dynamique en traitement palliatif des dysphagies dans le cancer avancé de l'œsophage.

L'étude de Litle et al.³ : Etude rétrospective dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la photothérapie dynamique (PDT) en termes d'amélioration des scores de dysphagies, de durée de réduction des dysphagies, de survenue de complications, et de survie globale. Cette étude a inclus 215 patients traités par 318 séances de PDT entre 1996 et 2002 (165 hommes/50 femmes, âge moyen = 69,0 ans). Parmi ces patients, 129 (60%) n'avaient reçu aucun traitement préalable, 27 (13%) avaient été traités au préalable par chimiothérapie, 19 (9%) par radio-chimiothérapie, 7 (3%) par radiothérapie, 16 (7%) avaient eu une œsophagectomie et chez 29 (14%) un stent a été posé. Parmi les 318 séances, 295 ont été pratiquées pour obstruction œsophagienne, 15 pour saignements et 8 pour diverses raisons.

Le stade de dysphagie a été déterminé selon une échelle graduée de 1 (asymptomatique) à 5 (impossibilité d'avaler quoi que ce soit y compris sa salive) juste avant la séance de PDT et 2 à 4 semaines post-séance. Ces scores ont été obtenus pour 251 séances (nombre de patients non précisé par les auteurs).

Une amélioration du score de dysphagie d'au moins 1 point a été observée chez 85 % des patients, avec une réduction moyenne du score de 3 à 2 (IC90% = [0 ; -2], p<0,0001).

Pour les 95 patients ayant reçu deux séances de PDT, la durée moyenne d'atténuation des dysphagies d'origine maligne a été de 66 jours avant la nécessité d'une nouvelle séance de PDT. La mortalité induite par cette procédure a été de 1,8%. La médiane de survie globale après la première séance de PDT a été de 4,8 mois.

En termes de tolérance les événements indésirables suivants ont été décrits : 19 cas de photosensibilité, 11 épanchements pleuraux, 5 perforations de l'œsophage, 5 rétrécissements de la lumière de l'œsophage.

Selon les auteurs, la PDT permettrait de traiter préférentiellement les larges tumeurs en raison de dommages thermiques moindres des tissus par rapport aux autres thérapies au laser.

L'étude de Yoon et al.⁴ : Etude prospective, non comparative, non-randomisée dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la photothérapie dynamique (PDT) dans une approche plurithérapeutique en traitement palliatif les dysphagies dans les cancers avancés de l'œsophage. Au total, 20 patients ont été inclus entre 2001 et 2003 (18 hommes et 2 femmes, d'âge moyen 66 ans). Le critère principal de jugement était l'impact du traitement sur la dysphagie. Le stade de dysphagie a été déterminé selon une échelle graduée de 1 (difficulté à avaler des aliments solides) à 4 (impossibilité d'avaler quoi que ce soit y compris sa salive). Une amélioration de la dysphagie était considérée en cas de réduction du score de dysphagie d'au moins un point entre le jour du traitement et le suivi du patient 4 semaines après la session de PDT.

Au total, 5 patients ont été traités uniquement par PDT et 15 d'entre eux ont été traités par PDT associée à de la radiothérapie ou à la pose d'un stent œsophagien.

³ Litle VR, Luketich JD, Christie NA, Buenaventura PO, Alvelo-Rivera M, McCaughan JS et al. Photodynamic therapy as palliation for esophageal cancer: experience in 215 patients. Ann Thorac Surg 2003;76:1687-92

⁴ Yoon HY, Cheon YK, Choi HJ, Shim CS. Role of photodynamic therapy in the palliation of obstructing esophageal cancer. Korean J Intern Med 2012;27:278-84

A 4 semaines post-PDT, une amélioration du score de dysphagie a été observée chez 18/20 patients, avec une réduction du score moyen de $2,75 \pm 0,91$ à $1,05 \pm 0,83$ ($p < 0,05$).

Plusieurs faiblesses statistiques et méthodologiques doivent être soulignées :

- les biais potentiels liés à un schéma non comparatif, comportent notamment le biais de sélection, le biais de suivi, et le biais de mesure.

- Le nombre de patients inclus est très faible.

Au total, compte tenu de ces remarques, le niveau de preuve des résultats de ces 2 études est faible. Ainsi, ces résultats peuvent seulement être considérés à titre exploratoire et ne permettent pas une quantification précise et fiable de l'effet du traitement.

L'étude de Rupinski et al.⁵ : Etude randomisée dont l'objectif était d'évaluer parmi 3 schémas thérapeutiques palliatifs du cancer avancé de l'œsophage, lequel permettait d'obtenir la plus longue période sans dysphagie. Au total 93 patients ont été randomisés, l'analyse a été réalisée sur la population per-protocole (les patients avec infiltration trachéale et/ou bronchique ont été exclus).

Les trois bras de traitement ont été les suivants :

- Electrocoagulation au plasma Argon seule (bras contrôle) (n=27 patients)
- Electrocoagulation au plasma Argon + brachythérapie (HDR) (n=27 patients)
- Electrocoagulation au plasma Argon + photothérapie dynamique (PTD) (n=26 patients)

Il était prévu 22 patients par groupe pour observer une différence statistiquement significative entre deux bras de traitement, pour des durées sans dysphagie comprises entre 35 et 95 jours dans chaque bras, avec un risque alpha bilatéral de 0,05 et une puissance de 80%. Afin de maintenir cette puissance sur trois bras, la taille de l'échantillon devait être multipliée par 1,23, ainsi un minimum de 27 patients devait être inclus dans chacun des trois bras. Le test du log-rank a été utilisé avec comme censure le jour de réapparition de la dysphagie chez les patients traités.

Pour rappel, le test du Log-rank est un test standard de comparaison de deux courbes (souvent courbes de survie), lorsqu'il est significatif, il permet de rejeter l'hypothèse que les deux courbes sont superposées, il analyse si, globalement au niveau de chaque survenue d'événement (décès, symptôme particulier, etc...), la distance entre les deux courbes est plus grande que ce que pourrait expliquer le hasard. Il n'est pas utilisé pour quantifier une différence mais pour définir s'il existe une différence statistiquement significative entre deux courbes. Par conséquent le plan d'analyse statistique n'a pas à quantifier a priori une différence attendue dans son hypothèse.

La durée sans reprise de la dysphagie a été supérieure dans les deux bras combinant deux techniques différentes versus le bras control (HDR vs control, $p = 0,002$ et PDT versus bras control, $p = 0,036$). La durée moyenne a été de 88 jours dans le bras électrocoagulation au plasma Argon + brachythérapie, 59 jours dans le bras électrocoagulation au plasma Argon + PDT et 35 jours dans le bras control.

En termes de tolérance, la survenue de fièvre chez 3 patients et l'aggravation de la dysphagie chez 6 patients du bras PDT est à noter.

Les conclusions de cette étude suggèrent l'intégration de la PDT dans une prise en charge pluri-thérapeutique de ce type de patients.

Le nombre de patients inclus dans cette étude est faible car le test du Log-rank demeure un test très conservateur ce qui représente une de ses limites, par ailleurs le nombre de patients prévus dans le plan d'analyse statistique n'a pas été atteint dans un des bras de traitement.

Une revue de la littérature a évalué et discuté la place de la photothérapie dynamique dans la prise en charge thérapeutique du cancer bronchique non à petite cellules et du cancer avancé de l'œsophage.

⁵ Rupinski M, Zagorowicz E, Regula J, Fijuth J, Kraszewska E, Polkowski M et al. Randomized comparison of three palliative regimens including brachytherapy, photodynamic therapy, and APC in patients with malignant dysphagia (CONSORT 1a) (Revised II). Am J Gastroenterol 2011;106:1612-20

La revue de la littérature⁶ a été réalisée par le « Centre for reviews and dissemination » de l'université de York dans le cadre du HTA, programme britannique destiné à pourvoir des données de qualité aux évaluateurs du NHS.

L'objectif était d'effectuer une revue des données d'efficacité et de tolérance de la photothérapie dynamique (PDT) lors de son utilisation dans diverses pathologies malignes.

Au total, 88 essais reportés dans 141 publications ont été inclus. Parmi ceux-ci, 7 essais ont traité de l'utilisation de la PDT dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et 13 essais, dans le traitement du cancer de l'œsophage.

- Dans le traitement du CBNPC, les auteurs rapportent que la PDT est utilisée uniquement en traitement palliatif et que de plus amples recherches sont nécessaires en vue de déterminer son rôle et sa place par rapports aux traitements comparateurs actuels. Enfin, certains sous-groupes de population (sous-groupes non précisés par les auteurs) seraient à même de mieux bénéficier de cette thérapie.
- Dans le traitement du cancer de l'œsophage, les auteurs rapportent que des essais cliniques ont été conduits à la fois en traitement curatif et palliatif, mais qu'aucune conclusion ne peut être tirée quant à la place de la PDT, celle-ci restant à définir. Des essais comparatifs versus comparateurs pertinents (comparateurs non précisés par les auteurs) sont nécessaires pour déterminer l'efficacité de la PDT, son impact sur la qualité de vie des patients et sa tolérance.

09.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 20/04/2012 au 19/04/2013).

Ces données fournies ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance de cette spécialité. Néanmoins, au Japon 4 articles font état de 46 cas de sténoses œsophagiennes survenues chez des patients traités par PHOTOFRIN. Le RCP n'a pas été modifié et aucune demande n'a été faite auprès de la firme par les autorités compétentes.

► Selon le RCP

Les seuls effets systémiques attendus avec PHOTOFRIN sont une photosensibilité transitoire qui dure de 4 à 6 semaines et une constipation modérée.

Réactions de photosensibilité

Elles se sont manifestées chez environ 20 % des patients traités par PHOTOFRIN lors des essais cliniques. Ces réactions ont généralement pris la forme d'érythèmes d'intensité légère à modérée. Elles ont parfois compris les symptômes suivants : tuméfaction, prurit, sensation de brûlure et de chaleur, ampoules.

Les autres effets indésirables varient selon l'indication :

Cancer de l'œsophage

La réaction inflammatoire induite par l'effet photodynamique peut se manifester par un œdème œsophagien, des douleurs, un épanchement pleural, de la fièvre et peut entraîner une fibrillation auriculaire.

- Les effets indésirables survenant dans plus de 10 % des cas sont : douleur abdominale, nausées, vomissements, dyspnée, pneumonie, douleur thoracique, insuffisance respiratoire, hématomène et anémie, fièvre.
- Les effets indésirables observés dans moins de 10 % des cas sont : diarrhée, déshydratation, fibrillation auriculaire, œdème généralisé ou localisé, infection, fistule œsophagienne, dysphagie, perte de poids.

⁶ Fayter D, Corbett M, Heirs M, Fox D, Eastwood A. Centre for Reviews and Dissemination (CRD), University of York, York, UK. A systematic review of photodynamic therapy in the treatment of pre-cancerous skin conditions, Barrett's oesophagus and cancers of the biliary tract, brain, head and neck, lung, oesophagus and skin. Health Technol Assess 2010;14:1-288

Cancer bronchique

Après le traitement photodynamique avec PHOTOFRIN, on peut observer une aggravation transitoire des symptômes pulmonaires tels que dyspnée ou hémoptysie. Ceci est dû à l'œdème local, l'accroissement de la sécrétion bronchique ou à une mucite.

Les patients doivent être surveillés attentivement entre l'administration de l'irradiation laser et la bronchoscopie de débridement prévue pour éliminer les débris tumoraux nécrosés.

L'aggravation des signes pulmonaires peut nécessiter l'ablation immédiate, par voie endoscopique, des débris tumoraux, des sécrétions muqueuses.

Une hémoptysie grave ou une hémorragie pulmonaire, liées à l'érosion des artères bronchiques ou pulmonaires ou au traitement de tumeurs proches de ces vaisseaux, peuvent survenir pendant la bronchoscopie de débridement ou spontanément dans les quelques semaines suivant le traitement.

Les effets indésirables observés dans plus de 10 % des cas sont : aggravation transitoire de la dyspnée, toux, hémoptysie, bronchite, pneumonie, fièvre.

Les effets indésirables observés dans moins de 10 % des cas sont : augmentation de la sécrétion bronchique, nausées, insuffisance respiratoire, vomissements.

De nombreux effets indésirables sont généralement dus à la pathologie traitée ou à la bronchoscopie avec biopsie bronchique.

Des cas d'augmentation transitoire de la perméabilité vasculaire avec hypovolémie, œdèmes périphériques ou généralisés survenant 1 à 5 jours après traitement par photothérapie avec PHOTOFRIN ont également été rapportés, le plus souvent chez des patients atteints de tumeurs intrapéritonéales disséminées.

■ Selon les données bibliographiques

Une étude a évalué et a discuté les données pharmacocinétiques et la tolérance du porfimère sodique. Il s'agit de **l'étude de Pereira et al.⁷**, étude ouverte, simple bras dont l'objectif était d'évaluer les données pharmacocinétiques associées aux données de tolérance du porfimère sodique après une première puis une seconde dose (administrée dans les 30 à 45 jours suivant la première dose) chez des patients traités par photothérapie dynamique (PDT).

Cette étude a inclus 19 patients âgés de 66 ans en moyenne. Des prélèvements sanguins ont été réalisés avant chaque injection, puis post-dose à 5 min, 1, 12, 24, 48 et 72h, 5, 8, 15, 22, 29 et 36 jours (si une seconde injection n'avait pas lieu entre 30 et 36 jours).

La demi-vie moyenne d'élimination après la première injection a été de 410 h soit 17 jours (n=19 patients), celle-ci est augmentée et a été de 725h en moyenne lors de la seconde injection (n=14 patients). Le porfimère sodique semble donc s'accumuler au fur et à mesure des injections, ce qui s'explique par sa demi-vie particulièrement longue, ce dernier n'est donc pas complètement éliminé (pour rappel, un produit est considéré comme éliminé après 3,32 demi-vies) au moment de la seconde injection. Il n'est pas apparu de différence de Cmax entre les deux injections.

Le profil de tolérance a été le même après la première et la seconde injection.

Neuf événements indésirables graves sont survenus chez 8 patients (4 décès dont 3 liés à la progression de la maladie et 1 consécutif à un arrêt cardiaque, 1 déshydratation et 1 cholangite), la survenue de photosensibilité a été le seul événement indésirable grave considéré comme lié au traitement. Enfin, 8 patients ont décrits 9 événements indésirables liés au traitement (dont 5 photosensibilités), ces événements ont tous été classés comme troubles cutanés et sous-cutanés. L'administration répétée de porfimère sodique ne semble pas impacter la tolérance de produit.

En conclusion, le niveau de preuve des résultats est faible au vu du faible nombre de patients inclus et de la méthodologie de cette étude (en ouvert). Ainsi, ces résultats peuvent seulement être considérés à titre exploratoire.

⁷ Pereira SP, Ayaru L, Ackroyd R, Mitton D, Fullarton G, Zammit M et al. The pharmacokinetics and safety of porfimer after repeated administration 30-45 days apart to patients undergoing photodynamic therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:821-7

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données GERS de mars 2013 à février 2014, les ventes à l'hôpital en UCD, ont été de 54 UCD soit 54 flacons.

09.4 Résumé & discussion

PHOTOFRIN est utilisé dans les cancers avancés de l'œsophage, avec un objectif de désobstruction et d'agrandissement de la lumière de cet organe. Dans ce cas, il est employé en tant que traitement palliatif, il présente un intérêt principalement en soulagement des dysphagies.

L'utilisation de PHOTOFRIN dans les cancers bronchiques obstructifs a pour objectif de soulager les symptômes, dans les situations de rechute tumorale post-résection chirurgicale ou post-radiothérapie.

La photothérapie dynamique (PDT) :

- peut avoir une action sélective et ciblée et la zone de nécrose ne dépassant généralement pas les 10 mm, les tissus sains avoisinants sont épargnés,
- nécessite une seule administration d'agent photosensibilisant à la différence de la chimiothérapie et de la radiothérapie qui nécessitent plusieurs cycles,
- peut être répétée plusieurs fois (en général toutes les 8 semaines) et sur la même zone traitée si nécessaire.

Cependant, aucune étude publiée dans la littérature ne permet de conclure quant à une démonstration d'efficacité de PHOTOFRIN et de la photothérapie dynamique dans les cancers avancés œsophagiens ou bronchopulmonaires non à petites cellules. Il n'y a pas de donnée de qualité de vie liée à l'utilisation de ce médicament. Il n'y a pas de données versus radiofréquence œsophagienne.

La tolérance de cette spécialité est marquée par la longue durée de photosensibilité (4 à 6 semaines) qui découle de son utilisation et représente un effet indésirable pouvant altérer les conditions de vie du patient.

Des effets indésirables graves ont été observés lors de l'utilisation de la PDT avec PHOTOFRIN : aggravation transitoire de la dyspnée, hémoptysie grave ou hémorragie pulmonaire, insuffisance respiratoire, fibrillation auriculaire, œdème généralisé ou localisé, hématémèse, perforation (sans qu'il soit possible de faire la part entre un rôle direct de la technique ou d'autres facteurs tels que traitements antérieurs ou concomitants, progression tumorale).

09.5 Programme d'études

Une demande d'AMM, pour l'utilisation de PHOTOFRIN en traitement du cholangiocarcinome hilaire avancé non résécable avec cholestase en utilisation conjointe avec des stents récupérables, est en cours d'examen.

La place de PHOTOFRIN et de la photothérapie dynamique en traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules ou du cancer de l'œsophage ayant fait l'objet d'un traitement locorégional antérieur, n'est pas mentionnée dans les recommandations internationales^{1,8,9,10}.

Les recommandations de Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain, de la British Society of Gastroenterology et de la British Association of Surgical Oncology¹⁰ considèrent la photothérapie dynamique comme expérimentale et ne la recommandent pas parmi les traitements palliatifs du cancer de l'œsophage.

Depuis quelques années, l'indication préférentielle de la photothérapie dynamique semble être le traitement des formes superficielles des cancers et des dysplasies de haut grade sur l'œsophage de Barrett (hors-AMM) mais cette technique semble supplantée par la mucosectomie et la radiofréquence et reste en cours d'évaluation en France.

Selon l'avis d'expert, ce médicament peut être utilisé dans le but de faire régresser la dysphagie pour permettre un apport calorique suffisant et éviter la nutrition artificielle par perfusion ou par gastrostomie.

L'utilisation de la photothérapie dynamique en traitement des rechutes de cancers bronchiques non à petites cellules n'est pas discutée dans les recommandations internationales.

Selon l'avis d'expert, l'utilisation de ce médicament dans cette indication peut être considéré comme obsolète ; en effet la désobstruction bronchique est nécessaire dans la très grande majorité des cas en urgence, et l'utilisation du produit est impossible dans ce contexte. En revanche l'utilisation actuelle majoritaire du produit en France est une utilisation hors AMM, à savoir le traitement des carcinomes *in situ* (CIS), par définition infra-radiologiques et qui nécessitent un traitement endo-bronchique pour lequel il est crucial de délimiter précisément les lésions et d'en faire le bilan complet (caractère le plus souvent multifocal), par conséquent l'usage actuel du produit dans les cancers bronchiques est assez éloigné de ses indications.

En raison d'un petit nombre de patients pouvant bénéficier du traitement par photothérapie dynamique avec PHOTOFRIN, à titre palliatif et selon l'avis d'experts, ce médicament a une place très limitée dans la stratégie de traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules ou du cancer de l'œsophage.

⁸ Stahl M, Mariette C, Haustermans K, Cervantes A, Arnold D, on behalf of the ESMO guidelines working group. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24:vi51-6.

⁹ Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt W.E.E, Lim E, Senan S, Felip E et al. on behalf of the ESMO Guidelines of the ESMO guidelines working group. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24:vi89-98.

¹⁰ Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R. on behalf of the Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, the British Society of Gastroenterology and the British Association of Surgical Oncology. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut 2011;60:1449-72.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer bronchique non à petites cellules et le cancer de l'œsophage engagent le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement palliatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible dans cette indication.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques mieux évaluées et privilégiées dans les recommandations et la pratique.
- ▶ Cette spécialité n'a qu'une place très restreinte dans la stratégie thérapeutique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PHOTOFRIN 75mg poudre pour solution injectable, est faible dans l'indication « Traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules ou du cancer de l'œsophage ayant fait l'objet d'un traitement locorégional antérieur ».

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'état actuel des données, PHOTOFRIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux thérapies actuellement disponibles dans le traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules ou du cancer de l'œsophage.

011.3 Population cible

Il n'y a pas de donnée épidémiologique permettant de quantifier les patients en rechute de cancers bronchiques non à petites cellules ou de l'œsophage ayant fait l'objet d'un traitement locorégional antérieur et pouvant bénéficier d'une photothérapie dynamique avec PHOTOFRIN.

Le laboratoire a fourni les données de vente annuelles de cette spécialité en France. La posologie utilisée est de 2 mg/kg ; on peut considérer que deux flacons sont utilisés dans la majorité des cas.

A partir de ces données, la population cible de PHOTOFRIN peut être estimée à 20 patients/an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▶ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.