



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 octobre 2006

CELLTOP 25 mg, capsule
B/ 40 (CIP: 365 759-7)

CELLTOP 50 mg, capsule
B/ 20 (CIP: 365 758-0)

CELLTOP 100 mg, capsule
B/ 10 (CIP: 365 754-5)

Laboratoire BAXTER

étoposide

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM : 11 août 1993

Date des rectificatifs d' AMM : 7 février 2003, 24 novembre 2004

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

étoposide

1.2. Indications

L'étoposide a démontré son activité en monochimiothérapie; toutefois, il n'est habituellement utilisé qu'en association, dans les protocoles de polychimiothérapie, dans :

- les carcinomes embryonnaires du testicule
- les cancers bronchiques à petites cellules
- les choriocarcinomes placentaires
- les cancers du sein antérieurement traités
- les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens
- les leucémies aiguës : dans le traitement d'induction de la rémission complète des formes en rechute, et dans certaines modalités de traitement d'entretien de la rémission complète.

1.3. Posologie

L'étoposide est administré par voie orale en général à des doses doubles de celles utilisées par voie parentérale :

- de 80 à 300 mg/m²/jour en cures de 3 à 5 jours tous les 21 à 28 jours
- en cure de 50 à 100 mg/m²/jour pendant 21 jours par mois, voire en administration continue

Chez l'insuffisant rénal, la clairance plasmatique est significativement corrélée à celle de la créatinine quand celle-ci est inférieure à 60 ml/min/1,73 m², ce qui nécessite un ajustement de la posologie.

Chez l'insuffisant hépatique, la clairance et la demi-vie d'élimination sont inchangées par rapport à la population de référence.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2006

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Antinéoplasiques
L01C	Alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle
L01CB	Dérivés de la podophyllotoxine
L01CB01	Etoposide

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

- VEPESIDE 50 mg (étoposide), capsule

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des cytotoxiques ayant les mêmes indications.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie par la firme.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Carcinomes embryonnaires du testicule

Il s'agit de tumeurs germinales non séminomateuses qui surviennent chez l'homme jeune de 20 à 30 ans. Les tumeurs du testicule représente 1 à 2% des cancers chez l'homme. Le taux de survie à 5 ans des patients atteints de ce type de tumeur est de 97%².

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement palliatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est important .

Cancers bronchiques à petites cellules

Le cancer broncho pulmonaire est la 1^{ère} cause de décès par cancer chez l'homme. Son principal facteur de risque est le tabagisme. Il est caractérisé par une toux persistante, une hémoptysie, une infection pulmonaire traînante, une douleur thoracique, une dyspnée.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement palliatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est important .

Choriocarcinomes placentaires

La maladie trophoblastique gravidique (MTG) est une forme rare de tumeur maligne. Il en existe plusieurs types : la môle hydatiforme, la môle invasive, le choriocarcinome et la tumeur trophoblastique placentaire. Le choriocarcinome est une urgence médicale, la croissance tumorale est très rapide. Il existe un haut risque hémorragique et un risque d'insuffisance respiratoire aiguë¹.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est important .

Lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens

Les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens sont des cancers liés à une prolifération maligne des cellules lymphoïdes. Ce sont les plus fréquentes des hémopathies malignes. Ils atteignent aussi bien le sujet âgé que l'adulte jeune, l'adolescent et l'enfant. Leur pronostic dépend du type de lymphome et de l'âge du patient.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu est important .

¹ GERCOR.Recommandations thérapeutiques- Référentiels- Maladies trophoblastiques.

Leucémies aiguës : dans le traitement d'induction de la rémission complète des formes en rechute, et dans certaines modalités de traitement d'entretien de la rémission complète.

La leucémie aiguë conduit à une diminution importante des cellules normales (globules rouges, globules blancs et plaquettes) expliquant respectivement l'anémie, le risque d'infections et d'hémorragies graves.

Les leucémies aiguës lymphoblastiques sont des proliférations clonales et malignes de cellules hématopoïétiques immatures qui envahissent la moelle osseuse puis le sang périphérique et de nombreux organes. Elles prédominent chez l'enfant et représentent le cancer le plus fréquent de l'enfant. Le taux de survie à 5 ans des patients atteints de leucémie aiguë, tous types confondus, est de 84% pour les enfants de 15 ans et moins et de 47% pour les patients de plus de 15 ans².

Les leucémies aiguës myéloïdes sont des proliférations malignes des cellules souches hématopoïétiques avec blocage de maturation dont résultent :

- un syndrome tumoral avec accumulation de cellules blastiques dans la moelle et le sang et, éventuellement, infiltration d'autres organes.
- une insuffisance hématopoïétique ou de régénération des cellules sanguines tumorales, se traduisant par une anémie, des hémorragies spontanées, des infections spontanées ou aggravées sévères.

Largement prédominantes chez l'adulte, les leucémies aiguës myéloblastiques sont de pronostic constamment fatal avec une médiane de survie en l'absence de traitement de l'ordre de 2 mois.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième ligne utilisés en association aux protocoles standards dans le traitement d'induction et d'entretien des rémissions complètes.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est important .

Cancers du sein antérieurement traités

Le cancer du sein est l'affection tumorale la plus fréquente chez la femme et la première cause de mortalité féminine par cancer. La survie relative à 5 ans du cancer du sein est de 82%³. Les facteurs de risque sont multiples, à composantes hormonale, génétique et environnementale.

L'étoposide n'est utilisé dans aucun protocole de chimiothérapie curative du cancer du sein, que ce soit au stade adjuvant ou métastatique. Sa place dans le traitement du cancer du sein est très limitée. Cependant, la formulation per os peut être utile en palliatif, en n^{ième} ligne.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est faible.

² F Chinaud et al. Survie à 5 ans des patients ayant eu un diagnostic de cancer en 1994 en Ile de France. Rev Epidemiol Santé Publique, 2005, 53 : 477-490

³ Chinaud F et al., Survie à 5 ans des patients ayant eu un diagnostic de cancer en 1994 en Ile-De-France. Rev Epidemiol Santé Publique, 2005, 53 : 477-490.

Conclusion :

Le service médical rendu des spécialités CELLTOP est important dans l'ensemble des indications sauf pour le traitement du cancer du sein (indication pour laquelle le service médical rendu est faible). Ces spécialités sont utilisées dans de nombreux protocoles de chimiothérapie.

Ces spécialités à base d'étoposide administrées par voie orale représentent une alternative à la voie IV en particulier chez les sujets âgés incapables de supporter des traitements trop énergiques, et en particulier chez les enfants dans les leucémies et les lymphômes.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités CELLTOP 25 mg, 50 mg et 100 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à VEPESIDE 50 mg.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

les carcinomes embryonnaires du testicule⁴

L'orchidectomie par voie inguinale est la base du traitement. En fonction du type de cancer (tumeurs germinales ou non) et de son stade, un traitement complémentaire par radiothérapie ou chimiothérapie est nécessaire.

- **Au stade T1 à T4⁵, N0,M0 :**

La chimiothérapie est réservée aux patients à haut risque de rechute et repose sur 2 cures de Bléomycine-Etoposide-Cisplatine (ou protocole BEP) tous les 21 jours.

(note : sont considérés comme à haut risque de rechute les patients présentant l'un au moins de ces 2 facteurs de risque : carcinome embryonnaire pur ou majoritaire, présence d'embols tumoraux intra-vasculaire).

- **Au stade T1 à T4, N1 à N3 ou M1 ou N0,M0 :**

Pour les tumeurs de bon pronostic (absence de métastases viscérales extra-pulmonaires), le protocole de chimiothérapie est 3 BEP ou 4 EP (Etoposide-Cisplatine) tous les 21 jours.

Pour les tumeurs de mauvais pronostic (présence de métastases viscérales extra-pulmonaires), le protocole est 4 BEP tous les 21 jours.

Dans cette indication, CELLTOP administré par voie orale a peu d'intérêt par rapport à l'administration IV d'étoposide car la bléomycine et le cisplatine sont administrés par voie IV. Cependant, une utilisation à titre palliative peut être envisagée.

les cancers bronchiques à petites cellules (FNCLCC)

Le cancer bronchique à petites cellules est une maladie souvent disséminée qui se traite par une chimiothérapie en première intention. Les anthracyclines, les alkylants, l'étoposide et les sels de platine, associés, donnent une réponse plus ou moins complète dans 80 à 90% des cas, mais elle n'est complète que dans 30 à 40% des cas.

Dans cette indication, CELLTOP administré par voie orale a peu d'intérêt par rapport à l'administration IV d'étoposide car les chimiothérapies sont administrées par voie IV. Cependant, une utilisation à titre palliative peut être envisagée.

⁴ Tumeurs du testicule – Recommandations Progrès en urologie (2002)

⁵ stade T1 : tumeur limitée au testicule et à l'épididyme, sans invasion vasculaire ni lymphatique

stade T2 : tumeur limitée au testicule et à l'épididyme, avec invasion vasculaire ou lymphatique

stade T3 : tumeur envahissant le cordon spermatique, avec ou sans invasion vasculaire ou lymphatique

stade T4 : tumeur envahissant le scrotum, avec ou sans invasion vasculaire ou lymphatique

les choriocarcinomes placentaires⁶

La chimiothérapie est le traitement de référence des choriocarcinomes placentaires.

- pour les patientes à faible risque (score OMS⁷ ≤4), atteintes de maladie non métastatique, la chimiothérapie à agent unique par méthotrexate ou dactinomycine est le traitement de choix. L'étoposide par voie orale (à la posologie de 200 mg/m²) s'est révélé efficace et moins toxique.

- pour les patientes à risque moyen (score OMS : 5 à 7) les protocoles utilisés sont MAC (associant méthotrexate, dactinomycine, cyclophosphamide ou chlorambucil) et EMA (associant étoposide, méthotrexate, dactinomycine).

- pour les patientes à risque élevé (score OMS ≥ 8) le protocole standard de chimiothérapie est EMA/CO (associant étoposide, méthotrexate, dactinomycine alternant à intervalles hebdomadaires avec vincristine et cyclophosphamide).

Le protocole couramment utilisé pour les formes résistantes de la maladie est EP/EMA (étoposide, cisplatine / étoposide, méthotrexate, dactinomycine).

les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens

Lymphomes malins non hodgkiniens

Les protocoles thérapeutiques utilisés pour le traitement des lymphomes malins non hodgkiniens sont complexes. Ils comportent tous une polychimiothérapie dont l'intensité et la spécificité dépendent de la tumeur et de l'âge du patient. L'étoposide est utilisé dans de nombreux protocoles, principalement dans le traitement des lymphomes folliculaires.

Le traitement de référence des lymphomes non hodgkiniens folliculaires repose sur l'association CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), l'association CVP (cyclophosphamide, doxorubicine, prednisolone) – rituximab et l'association CHVP (cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide, prednisolone) – interféron-alpha.

L'étoposide est également utilisé dans de protocoles de chimiothérapies pour le traitement des rechutes des lymphomes malins non hodgkiniens.

Lymphomes hodgkiniens

La polychimiothérapie la plus souvent utilisée est l'ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine). En présence de lymphomes de mauvais pronostic, les protocoles les plus utilisés sont VIP (étoposide, ifosfamide, platine) et BEACOPP (bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone).

les leucémies aiguës : dans le traitement d'induction de la rémission complète des formes en rechute, et dans certaines modalités de traitement d'entretien de la rémission complète.

L'étoposide est majoritairement utilisé dans les protocoles de traitement des LAM par rapport aux LAL.

Le schéma général utilisé pour le traitement des LAM est :

- Le traitement d'induction : il vise à une rémission complète et repose sur l'association d'une anthracycline (idarubicine ou daunorubicine) à la cytarabine. Pour les formes en rechute, d'autres médicaments comme l'étoposide et la mitoxantrone peuvent être ajoutés à l'association standard afin d'augmenter le taux de réponse.
- Le traitement de post-induction ou d'entretien : est mis en œuvre après obtention d'une réponse complète. Celui-ci vise à éliminer la population blastique résiduelle. Après un traitement de consolidation de la réponse complète, toujours basé sur l'association anthracycline – cytarabine, plusieurs options sont possibles en fonction des facteurs

⁶ A.H.Gerulath.Maladie trophoblastique gravidique. JOGC, mai 2002 ;1-6

⁷ le score OMS est un système complexe de cotation des facteurs pronostiques (pré-traitement par hCG, taille tumorale, site et nombre des métastases, chimiothérapie antérieure manquée)

pronostiques initiaux, de l'âge du patient, des anomalies cytogénétiques, de la réponse au traitement d'induction, de l'existence ou non d'un donneur HLA-compatible :

- Le traitement d'entretien par chimiothérapie continue *per os* à base de méthotrexate et de 6-mercaptopurine est utilisé de préférence chez le sujet de plus de 60 ans (12 à 18 mois de traitement).
- Le traitement d'intensification, reprenant les médicaments utilisés pour le traitement d'induction associés à la cytarabine à forte dose.
- L'allogreffe (donneur HLA-compatible) ou l'autogreffe de moelle peut être envisagée chez les sujets de moins de 50 ans.

Un schéma mixte de chimiothérapie continue associée à des ré-inductions peut être proposé. De même, la greffe de moelle peut être associée à une chimiothérapie intensive à base de cyclophosphamide, de busulfan et d'étoposide.

4.4. Population cible

les carcinomes embryonnaires du testicule

Ces carcinomes surviennent chez l'homme jeune de 20 à 30 ans. En 2004, il y avait 4 300 000 hommes âgés de 20 à 30 ans. L'incidence annuelle des carcinomes embryonnaires est de 3 à 6/100 000 habitants, soit environ 130 à 260 cas par an.

les cancers bronchiques à petites cellules

En 2000, le nombre de patients incidents atteints de cancer du poumon a été évalué à 27 743 en France (rapport de la Commission d'orientation sur le cancer 2003).

Le cancer bronchique à petites cellules représente 15 à 20% de l'ensemble des cancers bronchiques, soit environ 4 160 à 5 550 patients.

les choriocarcinomes placentaires

En 2004, il y a eu 764 700 grossesses (données INED). L'incidence des choriocarcinomes placentaires est de 1/40 000 grossesses, soit environ 20 cas de choriocarcinomes par an.

les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens

Selon le rapport de la Commission d'orientation sur le cancer 2003, l'incidence du lymphome non hodgkinien est de 9 900 cas en France. Celle des lymphome hodgkinien est de 1370 cas.⁸

les leucémies aiguës : dans le traitement d'induction de la rémission complète des formes en rechute, et dans certaines modalités de traitement d'entretien de la rémission complète.

Compte tenu du libellé d'indication, la population cible de CELLTOP pourrait être représentée au minimum par l'ensemble des nouveaux patients atteints de leucémie aiguë.

Il conviendrait de rajouter les patients en rechute. Mais cette population ne peut être quantifiée. Les données épidémiologiques ne permettent pas d'extrapoler la prévalence à partir des données d'incidence. On dispose cependant des données d'incidence. En 2000 l'incidence des leucémies aiguës a été d'environ 2600 cas en France⁹.

Sur ces bases, le nombre de patients relevant d'un traitement par étoposide peut être estimé entre 18 200 et 19 700 cas par an. Compte tenu de la place limitée dans la stratégie thérapeutique des spécialités CELLTOP, la population susceptible de recevoir ce traitement serait vraisemblablement beaucoup plus restreinte.

⁸ Maladie de hodgkin : incidence et mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 (INVS 2003)

⁹ Leucémie aiguë : incidence et mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 (INVS 2003)

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et aux posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100%