

AVIS DE LA COMMISSION

3 avril 2002

TARGRETIN 75mg, capsules molles
Flacon de 100 capsules

Laboratoires ELAN PHARMA

bexarotène

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

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

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

Motif de la demande : inscription Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

bexarotène

1.2. Originalité

Le bexarotène est un rétinoïde de synthèse dont le mécanisme d'action exact dans cette indication n'est pas connu.

1.3. Indication

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

1.4. Posologie

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

La dose initiale recommandée est de 300mg/m²/jour.

Les capsules molles de TARGRETIN seront administrées par voie orale en une prise par jour lors d'un repas. Le calcul de la dose initiale est fait d'après la surface corporelle du patient (Cf. tableau zone de surface corporelle - dose quotidienne - RCP).

Recommandations concernant la modification de la dose :

La dose de 300 mg/m²/jour peut être diminuée à 200 mg/m²/jour puis à 100 mg/m²/jour ou le traitement interrompu temporairement, en cas de toxicité. Lorsque la toxicité est contrôlée, la posologie peut être prudemment réaugmentée. Avec un suivi clinique approprié, certains patients peuvent être traités par des doses supérieures à 300 mg/m²/jour.

Chez les patients atteints de LTC, des doses supérieures à 650 mg/m²/jour n'ont pas été évaluées.

Chez ces patients, lors d'essais cliniques, le bexarotène a été administré jusqu'à 118 semaines.

1.5. Propriétés pharmacodynamiques

néant

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

L01 :	antinéoplasiques
L01X :	autres antinéoplasiques
L01XX :	autres antinéoplasiques
L01XX 25 :	bexarotène

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

néant

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

- interféron alpha (ROFERON A)
- monochimiothérapie systémique (méthotrexate notamment)
- polychimiothérapie (protocole CHOP notamment)
- radiothérapie (formes localisées)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES
--

3.1. Efficacité

Etude (L-1069-24) de phase II/III non comparatives, en ouvert. Elle concerne des patients à un stade d'évolution avancé de la maladie et réfractaires à au moins un autre traitement systémique.

Méthodologie :

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

Critères de jugement :

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

- une évaluation clinique globale réalisée par le médecin,
- un score composite défini et évalué par la firme.

La réponse tumorale globale est la somme des malades avec une réponse partielle et des malades avec une réponse clinique complète.

La réponse clinique complète est définie comme l'absence de manifestations (cutanées, lymphatiques, viscérales).

Résultats : pour les 61 patients traités initialement par 300 mg/m²/jour :

- d'après l'évaluation clinique globale : le taux de réponse tumorale globale est de 51% (31/61) et le taux de réponse clinique complète est de 3% (2/61).
- d'après le score composite : le taux de réponse tumorale globale est de 31% (19/61) et le taux de réponse clinique complète est de 7% (4/61).

La réponse tumorale est observée aux différents stades de la maladie. Cette réponse est comparable à celle observée avec l'interféron et les autres rétinoïdes mais le taux

de réponse complète (défini comme le taux de réponse clinique complète avec une biopsie cutanée négative) semble plus faible que celui observé avec les autres traitements.

3.2. Effets indésirables

On dispose de données pour 152 patients atteints de LCT ; 109 ont été traités à la dose recommandée de 300 mg/m²/jour.

24 patients sur 152 ont interrompu le traitement par bexarotène pour effet indésirable.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont :

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

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

Certains effets indésirables sont plus fréquents lorsque la dose de bexarotène dépasse 300 mg/m²/jour et notamment : diarrhées, troubles de la vision, cataracte, pancréatite, douleur dorsale et fièvre. Généralement, ils disparaissent sans séquelles en diminuant la dose ou en arrêtant le médicament.

3.3. Conclusion

Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est modeste.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence de données comparatives, la Commission ne peut apprécier le niveau d'amélioration du service médical rendu.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le bexarotène (TARGRETIN) est indiqué au stade avancé et réfractaire à au moins un traitement systémique des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT).

Les stades avancés se caractérisent par un envahissement ganglionnaire, l'apparition de tumeurs, une érythrodermie. Les traitements utilisés comprennent la radiothérapie quand le nombre de tumeurs est faible, une monothérapie par interféron ou par méthotrexate dans le cas contraire.

Le bexarotène (TARGRETIN) représente une alternative dans les stades avancés mais encore peu évolutif, même si au vu des données disponibles, les taux de réponse observés sous bexarotène sont modestes et qu'il n'est pas établi que le pronostic de la maladie soit modifié.

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

4.4. Population cible

Selon les experts, le nombre de malades atteints d'un lymphome cutané épidermotrope à un stade avancé de la maladie et réfractaire à au moins un traitement systémique s'élève à environ 200 malades chaque année.

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.

4.5.1 Périmètre de remboursement et posologies correspondantes

Sans objet dans ce cas.

4.5.2 Conditionnement

Sans objet dans ce cas.

4.5.3 Taux de remboursement

Sans objet dans ce cas.

4.5.4 Médicament d'exception

Sans objet dans ce cas.