



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 février 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 15 décembre 2004 (JO du 24 décembre 2004)

AMETYCINE 10 mg

Poudre pour solution injectable fl/30ml (CIP: 360 476-7)

AMETYCINE 20 mg

Poudre pour solution injectable fl/50 ml (CIP : 360 477-3)

Sanofi-aventis France

Mitomycine C

Liste I

Date de l'AMM :

AMETYCINE 10 mg, poudre pour solution injectable – AMM octroyée le 07 octobre 1974 et validée le 20 février 1998

AMETYCINE 20 mg, poudre pour solution injectable – 4 avril 1989

Rectificatif d'AMM : 5 février 2003, 14 octobre 2004, 25 avril 2005 et 26 avril 2005

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Renouvellement conjoint de la spécialité :

AMETYCINE 40 mg

Poudre pour solution pour irrigation vésicale (CIP: 357 548-0)

Date de l'AMM :

AMETYCINE 40 mg, poudre pour solution pour irrigation vésicale – 11 septembre 2001

Rectificatif d'AMM : 14 octobre 2004, 19 juillet 2005

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Mitomycine C

1.2. Indications

AMETYCINE 10 mg et 20 mg, poudre pour solution injectable

Adénocarcinomes de l'estomac, du pancréas, du colon, du rectum, du sein et leur métastases.

AMETYCINE 40 mg, poudre pour solution pour irrigation vésicale

Tumeur de la vessie.

1.3 Posologies

AMETYCINE 10 mg et 20 mg, poudre pour solution injectable

Les posologies varient en fonction des indications et des protocoles d'utilisation.

Par voie endovasculaire, la dose totale par cure est en moyenne de 10 à 15 mg/m²

Les cures sont espacées de 4 à 8 semaines avec une dose totale de 80 mg/ m².

Ces doses moyennes peuvent être augmentées en fonction de la tolérance et de l'évolution.

Le rythme d'administration varie suivant la nature des affections traitées.

AMETYCINE 40 mg, poudre pour solution pour irrigation vésicale

Voie d'administration : voie endovésicale.

Posologie :

- dans le cadre du traitement curatif des tumeurs pTa pT1 de vessie, il est préconisé d'administrer 40 mg par semaine pendant 8 semaines (soit 320 mg au total).

- dans la prophylaxie des récurrences après résection transurétrale, une posologie de 40 mg dans 40 ml de solvant par instillation, toutes les deux semaines pendant 6 mois, puis une fois par mois, est actuellement recommandée.

La durée totale ne peut être fixée globalement, celle-ci sera en moyenne de 18 mois et fixée individuellement en fonction de l'évolution de chaque cas.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

AMETYCINE 10 mg et 20 mg

Avis de la commission du 14 février 2001- réévaluation

Niveau de service médical rendu par ces spécialités : important .

AMETYCINE 40 mg

Avis de la commission du 9 janvier 2002

Niveau de service médical rendu par cette spécialité : important.

L'amélioration du service médical rendu est mineure.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2005

L	:ANTINEOPLASIQUES ET AGENTS IMMUNOMODULATEURS
L01	: ANTINEOPLASIQUES
L01D	: ANTIBIOTIQUES CYTOTOXIQUES ET APPARENTES
L01DC	: AUTRES ANTIBIOTIQUES CYTOTOXIQUES
L01DC03	: Mitomycine C

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ces sont tous les autres antibiotiques cytotoxiques utilisés dans les mêmes indications que AMETYCINE

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

AMETYCINE 10 et 20 mg : ce sont les spécialités indiquées dans le traitement des adénocarcinomes de l'estomac, du pancrès, du colon, du rectum, du sein et de leur métastases.

AMETYCINE 40 mg : ce sont les spécialités indiquées dans le traitement des tumeurs superficielles de la vessie par voie endovésicale.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Les études fournies par le laboratoire ne modifient pas le niveau de service médical rendu précédemment attribué.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Pas de données disponibles concernant cette spécialité.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Caractère habituel de gravité

- Adénocarcinomes de l'estomac, du pancréas, du colon, du rectum, du sein et leur métastases

Les adénocarcinomes et les métastases qui apparaissent suite à l'évolution de ces adénocarcinomes sont des affections fréquentes, souvent graves et qui engagent le pronostic vital.

- Tumeur de la vessie.

Le cancer de la vessie engage le pronostic vital. Il représente environ 4% de l'ensemble des cancers incidents et se situe, par sa fréquence, au 5^{ème} rang chez l'homme et au 16^{ème} rang chez la femme. L'hématurie macroscopique constitue le signe clinique le plus fréquent. Des signes d'irritation vésicale associée (pollakiurie, miction impérieuse, brûlure urinaire) sont observés dans 20% des cas.

Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

- Adénocarcinomes de l'estomac, du pancréas, du colon, du rectum, du sein et leur métastases.

Ces spécialités entrent dans le cadre de traitement curatif. Leur efficacité est établie.

Ces spécialités sont en général utilisées dans le cadre de protocoles de poly-chimiothérapie en association, le cas échéant, à la chirurgie ou à la radiothérapie.

Le choix de AMETYCINE et sa place dans la stratégie thérapeutique est fonction des caractéristiques du cancer (type, nature localisation de la tumeur, atteinte ou non d'autres organes, etc.) et de celles du patient (âge, état général, réponse au traitement...).

D'après l'expertise de l'INCA la mitomycine C garde encore une place dans :

- les adénocarcinomes de l'estomac et leurs métastases
- les adénocarcinomes du pancréas et leurs métastases
- les adénocarcinomes du colon et leurs métastases
- les adénocarcinomes du rectum et leurs métastases

à partir de la troisième ligne en association avec les fluoropyrimidines.

D'après l'INCA la mitomycine C garde encore une place dans les adénocarcinomes du sein et leurs métastases mais le nombre de chimiothérapies rend l'utilisation de ce médicament aléatoire car la toxicité est importante.

Les effets indésirables de AMETYCINE 10 et 20 mg sont principalement les suivants : une toxicité hématologique, gastro-intestinale, cutanée, pulmonaire, cardiaque, hépatique et rénale.

Le rapport efficacité/effets indésirables de AMETYCINE 10 mg et 20 mg dans ces indications est modéré.

➤ Tumeur de la vessie

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le traitement des tumeurs superficielles de la vessie¹ repose actuellement sur deux options thérapeutiques :

- la première option vise à préserver la vessie du patient. Il s'agit d'un traitement conservateur qui comprend la résection transurétrale, les instillations endovésicales, la cystectomie partielle, la radiothérapie et la chimiothérapie systémique. Les instillations endovésicales sont de deux types : la chimiothérapie (AMETYCINE, mitomycine C) et l'immunothérapie (IMMUCYST, BCG).
- La seconde option est la cystectomie radicale (en cas d'échec précoce au traitement adjuvant conservateur).

Pour les tumeurs de stade Ta et T1 et les carcinomes in situ, le traitement conservateur repose sur une résection endoscopique complète puis, en l'absence de contre-indication, d'une Instillation Post-Opératoire Précoce IPOP d'AMETYCINE pour les tumeurs superficielles en évitant les tumeurs dont le diamètre excède 3 cm. L'IPOP vise à réduire le risque de récurrence précoce liée à la greffe de cellules tumorales, libérées lors de la résection. Elle est réalisée dans les 24 heures qui suivent la résection.

Puis en fonction du risque attribué à la tumeur, la prise en charge est la suivante :

- pour les tumeurs à faible risque, le traitement conservateur doit être suivi d'une surveillance régulière (cystoscopie et/ou cytologie urinaire). Une IPOP unique d'AMETYCINE est le seul traitement adjuvant de la résection à envisager.

- pour les tumeurs à risque intermédiaire, le traitement consiste en une résection transurétrale complète suivie d'une IPOP puis d'une série d'instillations d'AMETYCINE à raison de 6 à 8 instillations par semaine. La durée de traitement n'est pas définie. Les instillations d'IMMUCYST peuvent être discutées dans le traitement de ce type de tumeurs. Cependant, pour les tumeurs de risque intermédiaire, le BCG n'a pas montré de supériorité par rapport à AMETYCINE.

- pour les tumeurs à haut risque, le traitement repose sur la résection endoscopique complète suivie à 3 ou 4 semaines d'un traitement adjuvant par instillation endovésicale de BCG de préférence à la chimiothérapie intravésicale par AMETYCINE.

Le traitement d'entretien, s'il est bien supporté, est souhaitable. En effet, la différence entre les deux molécules semble d'autant plus en faveur du BCG que les tumeurs appartiennent au groupe à haut risque et que l'on utilise le traitement d'entretien au BCG. Même si la supériorité de la BCGthérapie sur l'AMETYCINE pour la prévention de la progression

¹ Tumeurs urothéliales. Progrès en urologie (2004), 14, 957-996

tumorale a longtemps été discutée, celle-ci semblerait exister surtout lorsque l'on utilise le traitement d'entretien.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important

Conclusion du service médical rendu

Le service médical rendu par ces spécialités est important dans l'ensemble des indications

6.2 Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM

6.1.1. Conditionnement : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

6.1.2. Taux de remboursement : 100%