



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 mars 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite 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)

NATULAN 50 mg, gélule

Bouteille de 50 gélules (307 024-8)

Laboratoire SIGMA TAU (ITALIE)

procarbazine (chlorhydrate de)

Date de l'AMM : Visa le 15/10/1974, validation 26/12/1995

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

procarbazine (chlorhydrate de)

1.2. Indications

- Maladies de Hodgkin
- Lymphomes non hodgkiniens, formes ganglionnaires et viscérales
- Tumeurs cérébrales
- Cancer du poumon à petites cellules

NATULAN est utilisé principalement en association à d'autres antinéoplasiques.

1.3. Posologie

En monochimiothérapie, la posologie est progressive : 50 mg le premier jour, puis augmentation de 50 mg/jour pour atteindre une dose quotidienne de 150 à 200 mg/m²/jour.

Dans l'utilisation courante en association, la dose est de 100 à 150 mg/m²/jour pendant 5 à 14 jours par mois.

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

Avis de la Commission du 14 février 2001-Réévaluation

« Maladie de Hodgkin :

- Natulan est utilisé principalement en association à d'autres antinéoplasiques
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative
- Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important
- Cette spécialité est un médicament de première intention
- Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse à cette spécialité.

Lymphomes non hodgkiniens, formes ganglionnaires et viscérales :

- Natulan est utilisé principalement en association à d'autres antinéoplasiques
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative
- Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est moyen
- Cette spécialité est un médicament de deuxième intention
- Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse à cette spécialité

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important »

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

L : ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L01 : ANTINEOPLASIQUES
L01X : AUTRES ANTINEOPLASIQUES
L01XB : METHYLHYDRAZINES
L01XB01 : Procarbazine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas d'autres spécialités à base de procarbazine.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les spécialités utilisées en polychimiothérapie dans le traitement de la maladie de Hodgkin, des lymphomes non hodgkiniens (formes ganglionnaires et viscérales), des tumeurs cérébrales ou du cancer du poumon à petites cellules.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Trois études ont été fournies par le laboratoire.

Ces études n'ont pas permis de définir la quantité d'effet apportée par la procarbazine seule car celle-ci a été étudiée, en association, dans le cadre de protocoles de polychimiothérapie. L'évaluation des résultats de ces études concerne donc les protocoles et non la procarbazine seule.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite pour disposer d'informations pertinentes sur ses modalités d'utilisation.

6 SERVICE MEDICAL RENDU ET RECOMMANDATIONS

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Caractère habituel de gravité

▪ MALADIE DE HODGKIN :

La maladie de Hodgkin est une prolifération de cellules lymphocytaires anormales. C'est une maladie rare sans facteur prédisposant connu et qui touche surtout les adultes jeunes.

• LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS:

Les lymphomes malins non hodgkiniens sont des cancers liés à une prolifération maligne des cellules lymphoïdes et dont la localisation tumorale est ganglionnaire.

Ce sont les plus fréquentes des hémopathies malignes.

Ils atteignent aussi bien le sujet âgé que l'adulte jeune, l'adolescent et l'enfant. Ils représentent le 3^{ème} cancer de l'enfant en fréquence³. En 2000 près de 10000 cas de lymphome non hodgkinien ont été diagnostiqués en France³. Leur pronostic dépend du type de lymphome et de l'âge du patient. Le taux de survie à 5 ans des patients atteints d'un lymphome malin non hodgkinien, tous âges confondus, est de 55%³.

▪ TUMEURS CEREBRALES¹

Les tumeurs malignes du cerveau touchent 4000 à 5000 personnes chaque année en France ; les hommes sont légèrement plus touchés que les femmes.

Les symptômes sont liés à l'emplacement de la tumeur dans le cerveau, le plus souvent, il s'agit : de maux de tête, de vomissements, de crises d'épilepsie ou de pertes d'équilibre, de lésions de la vision, de troubles de la motricité (paralysies).

▪ CANCER DU POU MON A PETITES CELLULES²

Cette tumeur, d'origine neuro-endocrine favorisée par le tabagisme, représente 10 à 20% des carcinomes bronchiques. Deux stades sont définis de façon pragmatique, en fonction d'un critère de faisabilité thérapeutique: un stade localisé et un stade étendu.

Ces affections sont habituellement graves et engagent le pronostic vital.

Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

▪ MALADIE DE HODGKIN³:

Le principal protocole de chimiothérapie est l'ABVD (adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine). Le MOPP (mechlorethamine, vincristine, procarbazine et prednisone) est classique mais non utilisé en première intention du fait de ses effets secondaires importants à long terme (leucémies, stérilité). Une nouvelle association est en cours d'évaluation : le BEACOPP (Bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, oncovin, prednisone, procarbazine) paraît améliorer les résultats dans les formes graves.

L'administration d'une chimiothérapie première avec augmentation de doses (protocole BEACOPP) constitue la seule réelle modalité d'intensification thérapeutique d'efficacité démontrée⁴. Une diminution du nombre d'échecs primaires a été observée avec ce protocole.

La radiothérapie est complémentaire de la chimiothérapie.

▪ LYMPHOMES NON HODGKINIENS (LNH)

Leur traitement fait appel en première intention à deux types d'association de cytotoxiques, selon le type de lymphomes : l'association CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) ou l'association ACVBP (adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone).

¹ Données GERCOR- Recommandations thérapeutiques

http://www.canceronet.com/public/reco_therapeut/reco01.asp

² Données GERCOR- Recommandations thérapeutiques

http://www.canceronet.com/public/reco_therapeut/reco01.asp

³ Données GERCOR- Recommandations thérapeutiques/Hématologie maligne

⁴ J Clin Oncol 1998 ; 16 : 3810-21.

Le rituximab peut également être employé seul ou en association dans certains types de lymphomes de type B.

Le traitement des lymphomes lymphoblastiques comporte de l'asparaginase en association avec d'autres cytotoxiques.

Le traitement intensif par autogreffe de cellules souches est parfois indiqué, soit en première ligne, soit en cas de rechute. La radiothérapie ne conserve que quelques indications de plus en plus limitées.

▪ TUMEURS CEREBRALES

Dans les gliomes, le plus souvent, le traitement préconisé est la chirurgie consistant en l'ablation complète ou partielle de la tumeur. Cette chirurgie est parfois impossible.

L'intervention chirurgicale est souvent complétée par une radiothérapie. La chimiothérapie a un intérêt controversé ; le protocole PVP (procarbazine, lomustine et vincristine) a montré une efficacité très modeste. Plus récemment des données plus significatives ont été rapportées avec l'implant de carmustine et avec le témozolomide.

▪ CANCER DU POUMON A PETITES CELLULES⁵

Il est actuellement démontré :

- o qu'une polychimiothérapie à base de sels de platine est supérieure à une monothérapie tant en termes de survie que d'amélioration symptomatique.

Les agents utilisés sont, outre les sels de platine, l'etoposide, la vincristine, le cyclophosphamide et la doxorubicine

- o que l'irradiation thoracique apporte un bénéfice sur la survie des formes localisées.

NATULAN est un médicament de première intention, qui entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Compte tenu de l'expertise de l'INCa, la procarbazine garde une place importante dans ses indications autre que le traitement des cancers du poumon à petites cellules où elle ne fait plus partie des traitements de référence.

Les effets indésirables les plus fréquents sont de type gastro-intestinal (anorexie, nausées, vomissements), et hématologique (leucopénies, thrombopénies). Des réactions d'hypersensibilité, des effets sur la fertilité, des troubles neurologiques, des atteintes pulmonaires ou hépatiques ainsi qu'une alopecie sont également possibles.

Comme tous les agents alkylants, le NATULAN a un risque leucémogène dans des délais de 4 à 8 ans.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est :

- o Maladies de Hodgkin : important
- o Lymphomes non hodgkiniens, formes ganglionnaires et viscérales : important
- o Tumeurs cérébrales : important
- o Cancer du poumon à petites cellules : faible

⁵ Données GERCOR- Recommandations thérapeutiques/Référentiels
http://www.canceronet.com/public/reco_therapeut/reco01.asp

Conclusion du service médical rendu

Le service médical rendu par cette spécialité est :

- o Maladies de Hodgkin : important
- o Lymphomes non hodgkiniens, formes ganglionnaires et viscérales : important
- o Tumeurs cérébrales : important
- o Cancer du poumon à petites cellules : faible

6.2. Amélioration du service médical rendu

En association à la bléomycine, à l'étoposide, à l'adriamycine, au cyclophosphamide, à l'oncovin, et à la prednisone, dans le protocole BEACOPP, NATULAN garde toute son importance dans la prise en charge de la maladie d'Hodgkin et conserve son intérêt dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens (formes ganglionnaires et viscérales) et dans les tumeurs cérébrales.

6.3. 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 posologies de l'AMM.

Conditionnement : La Commission s'étonne de la présentation en vrac de cette spécialité.

Taux de remboursement : 100%