



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 octobre 2015

HYCAMPIN 0,25 mg, gélule

B/10 (CIP : 34009 384 876 5 7)

HYCAMPIN 1 mg, gélule

B/10 (CIP : 34009 384 877 1 8)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

DCI	topotécan
Code ATC (2013)	L01XX17 (autres antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« HYCAMPIN, gélules (topotécan) est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules en rechute, chez lesquels la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 18/03/2008 (procédure centralisée) ; Modifications de RCP : 30/10/2008 et 28/10/2010 (cf. annexe) ; Transfert d'exploitant : 01/07/2015.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription hospitalière réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie, et oncologie médicale.
Classement ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XX Autres antinéoplasiques L01XX17 topotécan

02 CONTEXTE

Examen des spécialité réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 02/12/2008 (JO du 02/12/2008).

Dans son avis d'inscription du 3 septembre 2008, la Commission a considéré que le SMR de HYCAMTIN était important dans l'indication de l'AMM.

Pour information, la spécialité HYCAMTIN précédemment exploitée par les laboratoires GLAXOSMITHKLINE, est depuis le 01/07/2015, exploitée par les laboratoires NOVARTIS PHARMA.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« HYCAMTIN, gélules (topotécan) est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules en rechute, chez lesquels la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 29/11/2007 au 28/05/2012).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées. Ces modifications concernent les paragraphes suivant : (cf. tableau face/face en annexe)

- 4.2 Posologie et mode d'administration
- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.8 Effets indésirables
- 4.9 Surdosages

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel mois Hiver 2014), HYCAMTIN n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le cancer du poumon à petites cellules et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte¹

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 03/09/2008, la place de HYCAMTIN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Früh M et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 (suppl 6): vi99-vi105

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 3 septembre 2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le cancer bronchique petites cellules (CBPC) est une affection pouvant engager le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est modéré.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention.

▮ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique représenté par le cancer bronchique à petites cellules est important. Toutefois, celui représenté par la population relevant d'un traitement par IRESSA (patients en rechute et ne pouvant recevoir à nouveau le traitement de 1^{ère} ligne) est modéré du fait d'un nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Cancer 2014-2019).

Au vu des données disponibles, l'impact de la spécialité HYCAMTIN en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie est au mieux faible. Il n'est pas possible de présumer de la réponse de HYCAMTIN au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour HYCAMTIN gélule.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HYCAMTIN reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 100 %

▮ Conditionnements

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

ANNEXE :

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères ~~barrés~~. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

Rubriques	Ancien RCP	Nouvel RCP
4.2 Posologie et mode d'administration	HYCAMPIN, gélules doit être uniquement prescrit et le traitement surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents chimiothérapiques. <i>Posologie initiale</i> La dose recommandée d'HYCAMPIN gélules est de 2,3 mg/m² de surface corporelle/jour administrée pendant 5 jours consécutifs, avec un intervalle de 3 semaines entre le début de chaque cure. S'il est bien toléré, le traitement pourra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie (voir rubriques 4.8 et 5.1). La/les gélule(s) doivent être avalée(s) entière(s), et ne doivent pas être mâchée(s), écrasée(s) ou coupée(s). Les gélules de topotécan peuvent être prises pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2). Avant l'administration de la première cure de topotécan, les patients doivent avoir un nombre de polynucléaires neutrophiles > 1,5x10⁹/l et un taux de plaquettes > 100 x 10⁹/l. <i>Posologie ultérieure</i> Le topotécan ne doit pas être ré administré à moins que le nombre de neutrophiles soit ≥ 1 x 10⁹/l, le nombre de plaquettes ≥ 100 x 10⁹/l et si le taux d'hémoglobine ≥ 9 g/dl (après transfusion si nécessaire). Les patients ayant eu une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 0,5 x 10⁹/l) pendant 7 jours ou plus, ou une neutropénie sévère associée à une fièvre ou une infection, ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, doivent être traités par une dose réduite de 0,4 mg/m²/jour soit 1,9 mg/m²/jour (ou réduction ultérieure à 1,5 mg/m²/jour si nécessaire). Les doses doivent être réduites de la même manière si le nombre de plaquettes est inférieur à 25 x 10⁹/l. Au cours des essais cliniques, le topotécan était arrêté s'il était nécessaire de réduire la dose à moins de 1,5	Mode d'administration HYCAMPIN, gélules doit être uniquement prescrit et le traitement surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents chimiothérapiques. Posologie <i>Posologie initiale</i> La dose recommandée d'HYCAMPIN gélules est de 2,3 mg/m² de surface corporelle/jour administrée pendant 5 jours consécutifs, avec un intervalle de 3 semaines entre le début de chaque cure. S'il est bien toléré, le traitement pourra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie (voir rubriques 4.8 et 5.1). La/les gélule(s) doivent être avalée(s) entière(s), et ne doivent pas être mâchée(s), écrasée(s) ou coupée(s). Les gélules de topotécan peuvent être prises pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2). Avant l'administration de la première cure de topotécan, les patients doivent avoir un nombre de polynucléaires neutrophiles > 1,5x10⁹/l et un taux de plaquettes > 100 x 10⁹/l et un taux d'hémoglobine ≥ 9 g/dl (après transfusion si nécessaire). <i>Posologie ultérieure</i> Le topotécan ne doit pas être ré administré à moins que le nombre de neutrophiles soit ≥ 1 x 10⁹/l, le nombre de plaquettes ≥ 100 x 10⁹/l et si le taux d'hémoglobine ≥ 9 g/dl (après transfusion si nécessaire). Les patients ayant eu une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 0,5 x 10⁹/l) pendant 7 jours ou plus, ou une neutropénie sévère associée à une fièvre ou une infection, ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, doivent être traités par une dose réduite de 0,4 mg/m²/jour soit 1,9 mg/m²/jour (ou réduction ultérieure à 1,5 mg/m²/jour si nécessaire). La pratique médicale usuelle en oncologie pour la prise en charge d'une neutropénie est soit d'administrer le topotécan avec d'autres médicaments (par exemple G-CSF) soit de réduire la dose pour maintenir le nombre de neutrophiles. Si l'on choisit de réduire la dose pour les patients ayant eu une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 0,5 x 10⁹/l) pendant sept jours ou plus, ou une neutropénie sévère associée à de la fièvre ou à une infection, ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, la dose doit être réduite de 0,4 mg/m²/jour pour obtenir 1,9 mg/m²/jour (voire une réduction ultérieure à 1,5 mg/m²/jour si nécessaire). Les doses doivent être réduites de la même manière si le nombre de plaquettes est inférieur à 25 x 10⁹/l. Au cours des essais cliniques, le topotécan était arrêté s'il était nécessaire de réduire la dose à moins de 1,5

	mg/m². <i>Posologie chez les patients insuffisants rénaux</i> Les patients ayant un carcinome pulmonaire à petites cellules qui ont participé aux essais cliniques avec le topotécan oral avaient un taux de créatinine inférieur ou égal à 1,5 mg/dl (133 µmol/l) ou une clairance à la créatinine supérieure ou égale à 60 ml/min. Les recommandations de doses chez les patients recevant du topotécan oral avec une Clcr inférieure à 60 ml/min n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4). [...] <i>Posologie chez les personnes âgées</i> [...]	mg/m². Pour les patients présentant une diarrhée de grade 3 ou 4, la dose doit être réduite de 0,4 mg/m²/j pour les cures suivantes (voir rubrique 4.4). Pour les patients présentant une diarrhée de grade 2, la dose pourra être réduite selon les mêmes modalités. Une prise en charge précoce de la diarrhée à l'aide de médicaments anti-diarrhéiques est importante. En cas de diarrhée sévère, une réhydratation hydro-électrolytique orale ou intraveineuse peut s'avérer nécessaire avec interruption du traitement par topotécan (voir rubriques 4.4 et 4.8). <i>Posologie chez les patients insuffisants rénaux</i> Chez les patients ayant un carcinome pulmonaire du poumon à petites cellules qui ont participé aux essais cliniques avec le topotécan oral avaient un taux de créatinine inférieur ou égal à 1,5 mg/dl (133 µmol/l) ou une clairance à la créatinine supérieure ou égale à 60 ml/min. et une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml.min, la dose recommandée de topotécan oral en monothérapie est de 1,9 mg/m²/jour pendant cinq jours consécutifs. Si cette dose a bien été tolérée, elle pourra être augmentée à 2,3 mg/m²/jour pour les cures suivantes (voir rubrique 5.2). Les recommandations de doses chez les patients recevant du topotécan oral avec une Clcr inférieure à 60 ml/min n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4) Les données limitées issues de patients Coréens avec une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min suggèrent qu'une réduction supplémentaire de la dose peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 5.2). Les données disponibles sont insuffisantes pour établir une recommandation chez les patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min. [...] <i>Posologie chez les personnes âgées</i> Sujets âgés [...]
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	[...] La toxicité hématologique est liée à la dose et l'hémogramme complet incluant les plaquettes doit être surveillé régulièrement (voir rubrique 4.2). Comme avec d'autres médicaments cytotoxiques, le topotécan peut entraîner une myélosuppression sévère. Une myélosuppression conduisant à des sepsis et des décès liés à des sepsis ont été rapportées chez des patients traités par topotécan (voir rubrique 4.8). Les neutropénies induites par le topotécan peuvent être à l'origine de colites neutropéniques. Des colites neutropéniques d'évolution fatale ont été rapportées au cours d'essais cliniques réalisés avec le topotécan. Une colite neutropénique doit être suspectée chez les patients présentant une fièvre, une neutropénie et des douleurs abdominales évocatrices de cette pathologie.	[...] La toxicité hématologique est liée à la dose et l'hémogramme complet incluant les plaquettes doit être surveillé régulièrement (voir rubrique 4.2). Comme avec d'autres médicaments cytotoxiques, le topotécan peut entraîner une myélosuppression sévère. Une myélosuppression conduisant à des sepsis et des décès liés à des sepsis ont été rapportées chez des patients traités par topotécan (voir rubrique 4.8). Les neutropénies induites par le topotécan peuvent être à l'origine de colites neutropéniques. Des colites neutropéniques d'évolution fatale ont été rapportées au cours d'essais cliniques réalisés avec le topotécan. Une colite neutropénique doit être suspectée chez les patients présentant une fièvre, une neutropénie et des douleurs abdominales évocatrices de cette pathologie. Le topotécan a été associé à des cas de pathologie pulmonaire interstitielle (ILD : InterstitialLung Disease), certaines ayant eu une évolution fatale (voir rubrique 4.8). Les facteurs de risque sous-jacents comprennent : antécédents de pathologie pulmonaire interstitielle, fibrose pulmonaire, cancer du poumon,

	Le topotécan seul et en association avec le cisplatine est couramment associé à des thrombocytopénies cliniquement significatives. Cela doit être pris en compte, par exemple dans le cas où l'on envisage de traiter des patients présentant un risque accru de saignements de la tumeur. [...] Le topotécan est en partie éliminé par voie rénale et une insuffisance rénale peut entraîner une augmentation de l'imprégnation en topotécan. La dose recommandée pour les patients recevant du topotécan oral avec une Cl_{cr} inférieure à 60 ml/min n'a pas été établie. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du topotécan oral et intraveineux chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min). Il n'est pas recommandé d'utiliser le topotécan chez ces patients. [...] En cas de diarrhées survenant en cours de traitement par topotécan oral, il est conseillé aux médecins de prendre en charge de manière intensive les diarrhées. Les recommandations cliniques décrivant la prise en charge intensive des diarrhées chimio-induites incluent des recommandations spécifiques pour l'information et la sensibilisation des patients, la prise en compte des premiers signes annonciateurs, l'utilisation d'agents antidiarrhéiques et d'antibiotiques, les modifications concernant l'hydratation et le régime alimentaire, et la nécessité d'une hospitalisation. [...]	irradiations thoraciques et prise de médicaments pneumotoxiques et/ou de facteurs de croissance. Les patients doivent être suivis pour des symptômes pulmonaires révélateurs d'une pathologie pulmonaire interstitielle (par exemple toux, fièvre, dyspnée et/ou hypoxie), et le topotécan doit être arrêté si un nouveau diagnostic de pathologie pulmonaire interstitielle est confirmé. Le topotécan seul et le topotécan en association avec le cisplatine est couramment associé à des thrombocytopénies cliniquement significatives. Cela doit être pris en compte lors de la prescription d'HYCANTIN, par exemple dans le cas où l'on envisage de traiter des patients présentant un risque accru de saignements de la tumeur. [...] Le topotécan est en partie éliminé par voie rénale et une insuffisance rénale peut entraîner une augmentation de l'imprégnation en topotécan. La dose recommandée pour les patients recevant du topotécan oral avec une Cl_{cr} inférieure à 30 ml/min n'a pas été établie. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du topotécan oral et intraveineux chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min). Il n'est pas recommandé d'utiliser le topotécan chez ces patients. [...] En cas de diarrhées survenant en cours de traitement par topotécan oral, il est conseillé aux médecins de prendre en charge de manière intensive les diarrhées. Les recommandations cliniques décrivant la prise en charge intensive des diarrhées chimio-induites incluent des recommandations spécifiques pour l'information et la sensibilisation des patients, la prise en compte des premiers signes annonciateurs, l'utilisation d'agents antidiarrhéiques et d'antibiotiques, les modifications concernant l'hydratation et le régime alimentaire, et la nécessité d'une hospitalisation (voir rubriques 4.2 et 4.8). [...]
4.8 Effets indésirables	[...] Les effets indésirables sont classés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), y compris les cas isolés et les fréquences non connues (ne pouvant être estimées à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité : Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : neutropénie fébrile, neutropénie (voir Affections gastro-intestinales), thrombocytopénie, anémie, leucopénie. Fréquent : pancytopenie.	[...] Les effets indésirables sont classés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence absolue (à partir de tous les effets indésirables rapportés). Les fréquences sont définies comme : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), y compris les cas isolés et les fréquences non connues (ne pouvant être estimées à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité : Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : neutropénie fébrile, neutropénie (voir Affections gastro-intestinales), thrombocytopénie, anémie, leucopénie. Fréquent : pancytopenie. Fréquence indéterminée : saignements sévères (associés à la

	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Non connu : pathologie pulmonaire interstitielle. Affections gastro-intestinales Très fréquent : nausées, vomissements et diarrhées (pouvant tous être sévères), Fréquent : douleurs abdominales*, constipation, stomatite, dyspepsie. * Des colites neutropéniques, d'évolution parfois fatale, ont été rapportées comme complication d'une neutropénie induite par le topotécan (voir rubrique 4.4). [...] Infections et infestations Très fréquent : infection. Fréquent : sepsis. [...]	thrombocytopénie) Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Non connu Rare : pathologie pulmonaire interstitielle (dont certains cas d'évolution fatale). Affections gastro-intestinales Très fréquent : nausées, vomissements et diarrhées (pouvant tous être sévères), pouvant entraîner une déshydratation (voir rubriques 4.2 et 4.4), Fréquent : douleurs abdominales^{*1}, constipation, stomatite mucite, dyspepsie. ^{*1} Des colites neutropéniques, d'évolution parfois fatale, ont été rapportées comme complication d'une neutropénie induite par le topotécan (voir rubrique 4.4). [...] Infections et infestations Très fréquent : infection. Fréquent : sepsis². ² Des décès dus à une septicémie ont été rapportés chez des patients traités avec topotécan (voir rubrique 4.4) [...] Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.
4.9 Surdosages	Il n'y a aucun antidote connu pour les surdosages au topotécan. Les complications principales d'un surdosage pourraient être une myélodépresseion et une inflammation des muqueuses.	Il n'y a aucun antidote connu pour les surdosages au topotécan. Des cas de surdosage ont été rapportés chez des patients traités par topotécan administré sous formes de gélules (jusqu'à 5 fois la dose recommandée) ou par voie intraveineuse (jusqu'à 10 fois la dose recommandée). Les signes et symptômes observés lors d'un surdosage étaient similaires aux effets indésirables associés au topotécan (voir rubrique 4.8). Les complications principales d'un surdosage pourraient être sont une myélodépresseion et une inflammation des muqueuses mucite. De plus, des cas d'élévation des enzymes hépatiques ont été rapportés lors de surdosage en topotécan administré par voie intraveineuse. Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage en topotécan. Toute prise en charge complémentaire doit être définie en fonction du tableau clinique ou des recommandations des centres antipoisons, lorsqu'elles sont disponibles.