

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 février 2015

NATULAN 50 mg, gélule

B/50 (CIP : 3400930702482)

Laboratoire SIGMA-TAU

DCI	procarbazine
Code ATC (2015)	L01XB01 (anticancéreux)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	Chez l'enfant : NATULAN est indiqué dans le traitement du Lymphome de Hodgkin chez les enfants âgés de 2-18 ans, lorsqu'il est associé à d'autres médicaments antinéoplasiques dans un protocole approprié.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	26/12/1995 Extension d'indication dans le traitement du lymphome de Hodgkin chez l'enfant : 09/07/2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	L : antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 : antinéoplasiques L01X : autres antinéoplasiques L01XB : méthylhydrazines L01XB01 : procarbazine

02 CONTEXTE

Introduction de la population pédiatrique dans l'indication « lymphome de Hodgkin » de NATULAN suite à l'évaluation des données pédiatriques par l'agence européenne du médicament dans le cadre de l'article 45 du règlement des données pédiatriques¹.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « Lymphome 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.

« Chez l'enfant :

NATULAN est indiqué dans le traitement du Lymphome de Hodgkin chez les enfants âgés de 2-18 ans, lorsqu'il est associé à d'autres médicaments antinéoplasiques dans un protocole approprié. »

04 POSOLOGIE

Chez l'enfant :

La dose par m² utilisée dans la plupart des essais publiés était globalement similaire à la dose utilisée chez l'adulte (100 mg/m² jusqu'à 14 jours).

La dose doit être ajustée en fonction :

- du protocole de chimiothérapie utilisé,
- de l'état fonctionnel de la moelle osseuse,
- des précédents cycles de chimio-radiothérapie,
- de l'effet myélosuppresseur des autres cytostatiques utilisés.

¹ L'article 45 introduit l'obligation pour les laboratoires de soumettre les données pédiatriques des études conduites avant la mise en place du règlement pédiatrique européen le 26 janvier 2007. www.ema.europa.eu

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le lymphome de Hodgkin est une tumeur maligne du système lymphatique peu fréquente (1 880 nouveaux cas estimés en 2012 en France)². Les lymphomes de Hodgkin de l'enfant et de l'adolescent représentent moins de 10 % des formes observées³.

Le traitement du lymphome de Hodgkin repose habituellement sur une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie.

Le protocole MOPP à base de procarbazine (associé à caryolysine, vincristine et prednisone) a été le premier protocole développé dans le traitement du lymphome de Hodgkin et est longtemps resté un traitement de référence.

La procarbazine reste actuellement utilisée dans le cadre de protocoles de polychimiothérapie chez l'enfant et l'adolescent notamment au cours des protocoles suivants :

- OPPA (vincristine [Oncovin], procarbazine, prednisone, doxorubicine [Adriamycine]),
- COPP (cyclophosphamide, vincristine [Oncovin], procarbazine, prednisone),
- BEACOPP (bléomycine, étoposide, doxorubicine [Adriamycine], cyclophosphamide, vincristine [Oncovin], procarbazine, prednisone).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

NATULAN est utilisé quasi exclusivement dans le cadre de protocoles de chimiothérapie associant d'autres antinéoplasiques (de classes différentes).

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

► Conclusion

Les comparateurs de NATULAN sont les autres agents antinéoplasiques utilisés dans le cadre de protocoles de chimiothérapie dans le traitement du lymphome de Hodgkin.

07 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Date de l'avis	20 juin 2012 (renouvellement d'inscription)
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.
SMR	Le service médical rendu par cette spécialité est : - Maladies de Hodgkin : important - Lymphomes non hodgkiniens, formes ganglionnaires et viscérales : important - Tumeurs cérébrales : important - Cancer du poumon à petites cellules : insuffisant
ASMR	Sans objet

² Monnereau et al. Estimation nationale des cancers en France entre 1980 et 2012. Hémopathies malignes. Rapport InVS. Septembre 2013.

³ INCA. Lymphomes de Hodgkin. Questions d'actualité. Juillet 2012.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

NATULAN en protocole de polychimiothérapie dans le traitement du lymphome de Hodgkin chez l'enfant et l'adolescent a été évalué par l'agence européenne du médicament dans le cadre de l'article 45 du règlement des données pédiatriques.

Au total, 83 études publiées entre 1974 et 2010 ont été soumises par SIGMA-TAU. Il s'agit principalement d'études non contrôlées ayant évalué les protocoles BEACOPP, COPP, MOPP et OPPA en association à la radiothérapie. Aucune étude n'a été sponsorisée par le laboratoire.

08.2 Effets indésirables

Depuis le précédent renouvellement d'inscription, aucune modification concernant la tolérance de NATULAN n'est intervenue dans le RCP.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{3,4}

Le traitement du lymphome de Hodgkin chez l'enfant et l'adolescent repose habituellement sur une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie.

L'intensité et la durée de la chimiothérapie sont définies comme pour l'adulte selon la présentation initiale de la maladie (incluant le stade, les signes généraux et biologiques inflammatoires).

La procarbazine reste actuellement utilisée dans le cadre de protocoles de polychimiothérapie chez l'enfant et l'adolescent en particulier au cours des protocoles suivants :

- OPPA (vincristine [Oncovin], procarbazine, prednisone, doxorubicine [Adriamycine]),
- COPP (cyclophosphamide, vincristine [Oncovin], procarbazine, prednisone),
- BEACOPP (bléomycine, étoposide, doxorubicine [Adriamycine], cyclophosphamide, vincristine [Oncovin], procarbazine, prednisone).

Afin de diminuer les séquelles à long terme (en particulier les cardiomyopathies et l'infertilité chez les garçons), les protocoles pédiatriques actuels tendent à promouvoir des stratégies sans radiothérapie pour les patients bons répondeurs à la chimiothérapie initiale et à trouver de nouvelles alternatives aux fortes doses cumulées et associées d'antinéoplasiques.

La procarbazine reste un traitement de référence dans le traitement du lymphome de Hodgkin chez l'enfant et l'adolescent dans le cadre des protocoles de chimiothérapie dont elle fait partie.

⁴ NCI (national cancer institute). Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment. www.cancer.gov
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 2

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

Le lymphome de Hodgkin est une tumeur maligne du système lymphatique. Les lymphomes de Hodgkin de l'enfant et de l'adolescent représentent moins de 10 % des formes observées³. Les progrès thérapeutiques ont permis d'améliorer le pronostic des malades.

Le lymphome de Hodgkin est sensible aux traitements chimio-radiothérapiques permettant, le plus souvent, une guérison. Les traitements exposent cependant à un risque important de complications sur le long terme, en particulier chez l'enfant et l'adolescent et nécessitent une surveillance clinique prolongée.

La procarbazine est un traitement curatif utilisé essentiellement dans le cadre de protocoles de polychimiothérapie (OPPA, COPP, BEACOPP notamment).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NATULAN est important dans le traitement du Lymphome de Hodgkin chez les enfants âgés de 2-18 ans, lorsqu'il est associé à d'autres médicaments antinéoplasiques dans un protocole approprié.

010.1 Amélioration du Service Médical Rendu

NATULAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

010.2 Population cible

En 2012, d'après le PSMI-MCO, 3 316 personnes ont été traitées par chimiothérapie pour un lymphome de Hodgkin⁵.

Les lymphomes de Hodgkin de l'enfant et de l'adolescent représenteraient moins de 10 % des formes observées soit moins de 330 cas par an³.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription.

⁵ www.e-cancer.fr