

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

lomustine

**LOMUSTINE MEDAC
40 mg,**

gélule

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 7 juin 2023

- Antinéoplasiques
- Adulte / Adolescent / Enfant
- Secteurs : Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement dans la prise en charge des gliomes et du médulloblastome.****Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques de l'AMM.****Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Dans les **gliomes**, LOMUSTINE MEDAC 40 mg (lomustine) est un traitement à associer à la radiothérapie lorsque la chirurgie n'est pas envisageable ou ne suffit pas :

- en 1^{ère} ligne et/ou 2^e ligne post-chirurgie dans certains gliomes de grade II ou III (notamment oligodendrogliome anaplasique avec co-délétion 1p19q et IDH mutant, astrocytome anaplasique avec mutation IDH)
- en tant qu'option à envisager en 2^e ligne post-chirurgie dans le gliome de grade IV (glioblastome).

Son utilisation est principalement en association dans le cadre du protocole de chimiothérapie PCV (procarbazine, CCNU [lomustine] et vincristine).

Dans le **médulloblastome**, LOMUSTINE MEDAC 40 mg (lomustine), est un traitement à associer à la radiothérapie lorsque la chirurgie n'est pas envisageable ou ne suffit pas : en 1^{ère} ligne post-chirurgie chez les adultes et enfants âgés de plus de trois ans.


Son utilisation est en association avec d'autres agents anti-cancéreux.

LOMUSTINE MEDAC 40 mg (lomustine) n'a pas de place dans les autres situations cliniques de l'AMM.

Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT uniquement dans la prise en charge des gliomes et du médulloblastome. INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, dans les autres situations cliniques de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> - de l'usage médical bien établi de la lomustine et des données bibliographiques, - de la place reconnue de la lomustine dans la prise en charge des gliomes et du médulloblastome, - du besoin médical partiellement couvert par l'arsenal thérapeutique disponible, la Commission considère que LOMUSTINE MEDAC 40 mg (lomustine), gélule n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la BELUSTINE (lomustine) dans le traitement des gliomes et du médulloblastome.
Population cible	La population cible est estimée à 5000 patients dans les gliomes et 190 patients dans le médulloblastome.
Demande de données	Sans objet
Recommandations particulières	Sans objet

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Prises en charge actuelles	6
2.1.1 Prise en charge des gliomes	6
2.1.2 Prise en charge du médulloblastome	11
2.2 Couverture du besoin médical	13
3. Synthèse des données	13
3.1 Données disponibles	13
3.2 Synthèse des données d'efficacité	14
3.3 Profil de tolérance	15
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	17
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.3.1 Dans les gliomes	18
5.3.2 Dans le médulloblastome	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	19
5.5.1 Dans les gliomes	19
5.5.2 Dans le médulloblastome	20
5.6 Demande de données	20
5.7 Autres recommandations de la Commission	20

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juin 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions du contexte	<p>L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a demandé au laboratoire Medac de soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour de la Lomustine 40 mg, Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur et dont la spécialité référente, BELUSTINE 40 mg gélule (laboratoire Kyowa Kirin pharma) est en rupture de stock depuis mi-janvier 2019.</p> <p>Pour rappel, BELUSTINE 40 mg gélule, est le seul médicament à base de lomustine actuellement autorisé et pris en charge en France (inscrit sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics depuis 2001). Néanmoins, dans un contexte de rupture d'approvisionnement, le laboratoire Kyowa Kirin Pharma importe à titre exceptionnel et transitoire, des unités de la spécialité Lomustine 40 mg des laboratoires Medac GmbH initialement destinée au marché anglais ou Allemand. Le laboratoire Kyowa Kirin Pharma a donc mis fin à la commercialisation de BELUSTINE depuis janvier 2019, et son AMM deviendra, par défaut, caduque du fait de la <i>sunset clause</i>, mettant ainsi un terme à l'importation et donc à la commercialisation de la lomustine en France.</p> <p>Suite à l'obtention de son AMM dans des indications comparables à la spécialité BELUSTINE selon une procédure décentralisée « Day zéro », ne nécessitant pas de données cliniques en accord avec l'ANSM, le laboratoire Medac demande ainsi l'inscription de LOMUSTINE MEDAC 40 mg gélule sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les sous-indications restreintes identifiées pour lesquelles la lomustine conserve une place dans la stratégie thérapeutique, à savoir : les gliomes et le médulloblastome.</p> <p>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées*	lomustine (code ATC : L01AD02) LOMUSTINE MEDAC 40 mg, gélule – 1 boîte de 5 gélules (CIP : 34009 302 711 9 3)
Listes concernées	Collectivités (article L.5123-2 du CSP).
Laboratoire	MEDAC
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM : « Traitement palliatif ou d'appoint des affections suivantes, habituellement utilisé en association avec une radiothérapie et/ou la chirurgie dans le cadre d'une polychimiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none">– Tumeurs cérébrales (primitives ou métastatiques)– Cancer bronchique à petites cellules– Maladie de Hodgkin (résistante à la chimiothérapie combinée conventionnelle)– Mélanome malin (métastatique)– Lymphome non hodgkinien. » <p>Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire : Cette première évaluation concerne une des indications de l'AMM dans le traitement des tumeurs cérébrales (primitives ou métastatiques) avec un périmètre restreint demandé pour le remboursement :</p> <ul style="list-style-type: none">– Les gliomes

	<p>– Le médulloblastome.</p> <p>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.</p>
AMM	<p>Date initiale (procédure décentralisée) : 08/12/2022</p> <p>Date des rectificatifs et teneur : 15/03/2023 - Ajout du conditionnement de 5 gélules</p> <p>Le laboratoire MEDAC a obtenu une AMM dans des indications comparables à la spécialité BELUSTINE selon une procédure décentralisée « Day zéro », ne nécessitant pas de données cliniques en accord avec l'ANSM.</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <p>Liste I</p> <p>Médicament à prescription hospitalière (PH)</p> <p>Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH)</p> <p>Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : en oncologie ou en hématologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p> <p>Statut particulier</p> <p>Médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)</p>
Posologie dans l'indication évaluée	<p>La dose recommandée chez les patients présentant une fonction médullaire normale et qui reçoivent LOMUSTINE MEDAC 40 mg, gélule comme seule chimiothérapie est une dose unique de 120 à 130 mg/m² toutes les 6 à 8 semaines (ou une dose fractionnée répartie sur 3 jours, par exemple 40 mg/m²/jour). La dose ne doit pas dépasser 130 mg/m².</p> <p>Chez les personnes présentant une insuffisance médullaire, la dose devra être réduite à 100 mg/m² toutes les 6 semaines.</p> <p>La posologie sera réduite :</p> <ul style="list-style-type: none"> – si LOMUSTINE MEDAC est administrée dans le cadre d'un traitement qui entraîne une dépression médullaire ; – en présence d'une leucopénie (leucocytes < 3 000/mm³) ou d'une thrombopénie (plaquettes < 75 000/mm³). <p>Après la dose initiale, les doses suivantes devront être ajustées en fonction de la réponse hématologique du patient à la dose précédente.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	<p>Il s'agit d'un agent antinéoplasique, agent alkylant, nitrosouré.</p>
Mécanisme d'action	<p>Le mécanisme d'action est, pour partie, celui d'un agent alkylant et, pour partie, lié à l'inhibition de plusieurs étapes de la synthèse des acides nucléiques ainsi qu'à l'inhibition de la réparation des cassures de brin dans les chaînes d'ADN.</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, la spécialité LOMUSTINE MEDAC 40 mg (lomustine), gélule a une</p>

	AMM et est pris en charge au Royaume-Uni, en Allemagne et en Autriche dans l'ensemble des indications de l'AMM. Elle n'a pas d'AMM aux Etats Unis.
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 7 juin 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Prises en charge actuelles

Parmi les indications de l'AMM, la lomustine, principalement en association dans le cadre du protocole de chimiothérapie PCV, conserve une place dans la stratégie thérapeutique uniquement dans certaines tumeurs cérébrales primitives : les gliomes et le médulloblastome.

2.1.1 Prise en charge des gliomes

Les recommandations en vigueur détaillant la prise en charge des gliomes sont :

- Au niveau national : les recommandations de l'Association des Neuro-oncologues d'Expression Française (ANOCEF) de 2018¹ concernant les gliomes de grade III et IV
- Au niveau européen : les recommandations de l'*European Society for Medical Oncology (ESMO)* de 2014² concernant les gliomes de haut grade chez l'adulte et les recommandations du NICE de 2018 (MAJ en 2021)³ concernant les tumeurs cérébrales (primaires) et métastases cérébrales chez les patients de plus de 16 ans
- Au niveau international : les recommandations de l'*American Society of Clinical Oncology (ASCO)* et de la *Society for NeuroOncology (SNO)* de 2021⁴ concernant les tumeurs astrocytaires et oligodendrogiales diffuses chez l'adulte et les recommandations du *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* de juin 2022⁵ concernant les cancers du système nerveux central

Ces recommandations ne traitent pas exactement des mêmes grades et types de gliomes mais préconisent toutes une prise en charge composée d'une chirurgie permettant la réduction du volume tumoral pouvant être suivie par un traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie, administré en fonction du statut mutationnel, du type et du grade de la tumeur.

¹ ANOCEF. Résumés des standards et options ANOCEF pour les gliomes de grade III et IV. 2018. Disponible sur : [Références du domaine ANOCEF \(oncologik.fr\)](#)

² ESMO. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2014. Disponible sur : [High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† - Annals of Oncology](#)

³ NICE. Brain tumours (primary) and brain metastases in over 16s. 2021. Disponible sur : [Recommendations | Brain tumours \(primary\) and brain metastases in over 16s | Guidance | NICE](#)

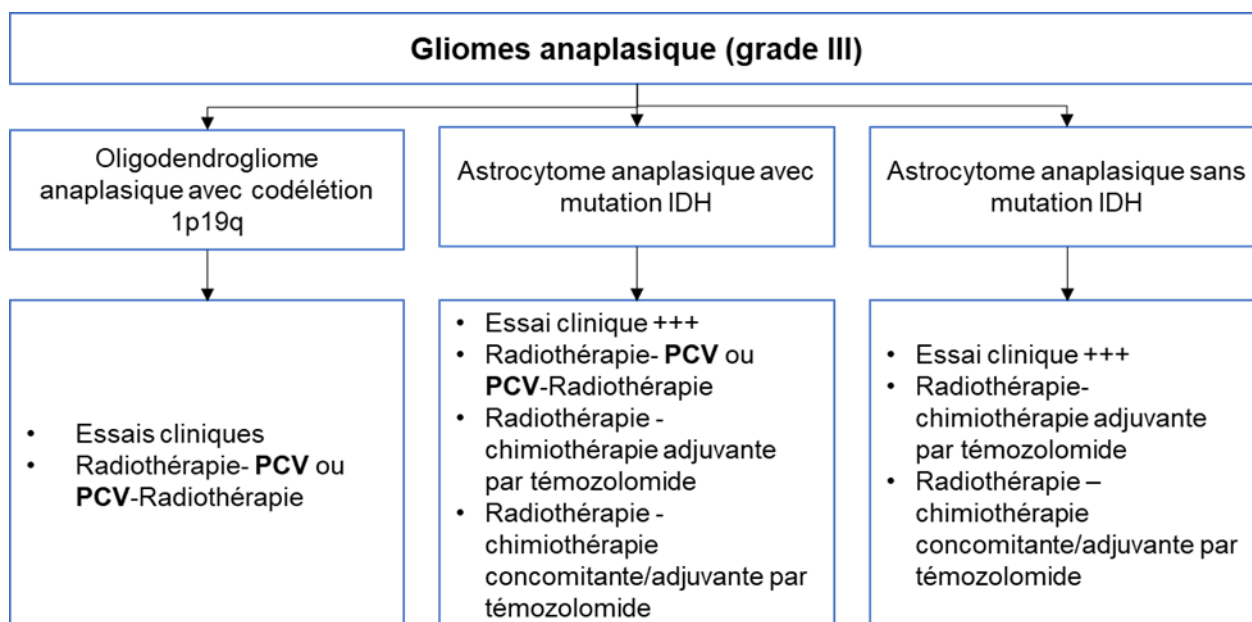
⁴ Mohile NA et al. Therapy for Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors in Adults: ASCO-SNO Guideline. J Clin Oncol. 2022.

⁵ NCCN. Central Nervous System Cancers. Juin 2022. Disponible sur : [NCCN Guidelines® Insights: Central Nervous System Cancers, Version 2.2022 in: Journal of the National Comprehensive Cancer Network Volume 21 Issue 1 \(2023\) \(jnccn.org\)](#)

2.1.1.1 Recommandations de l'ANOCEF¹

Dans les recommandations françaises de l'ANOCEF, le traitement post-chirurgie est établi en fonction du type de gliome :

- Les traitements post-opératoires recommandés dans la prise en charge des patients atteints d'un **gliome anaplasique (grade III)** sont résumés dans le schéma ci-dessous (Figure 1) :



IDH : Isocitrate Déshydrogénase, PCV : procarbazine + lomustine + vincristine

Figure 1 : Prise en charge des patients atteints d'un gliome anaplasique (grade III) selon les recommandations de l'ANOCEF de 2018

Chez le sujet âgé dont l'âge est supérieur à 70 ans, plusieurs options de traitement sont possibles mais le temozolomide est privilégié (seul ou en association à une radiothérapie ou bien encore, à une radiothérapie hypo-fractionnée « accélérée »). Enfin, l'inclusion dans un essai clinique reste une option thérapeutique.

En cas de récurrence de gliome anaplasique (grade III), il n'existe actuellement pas de traitement standard. Les options thérapeutiques sont semblables aux traitements de première ligne : chirurgie, essai clinique, chimiothérapie de deuxième ligne (temozolomide ou PCV selon le traitement déjà reçu), ré-irradiation ou bien possibilité d'administration d'anti-angiogéniques.

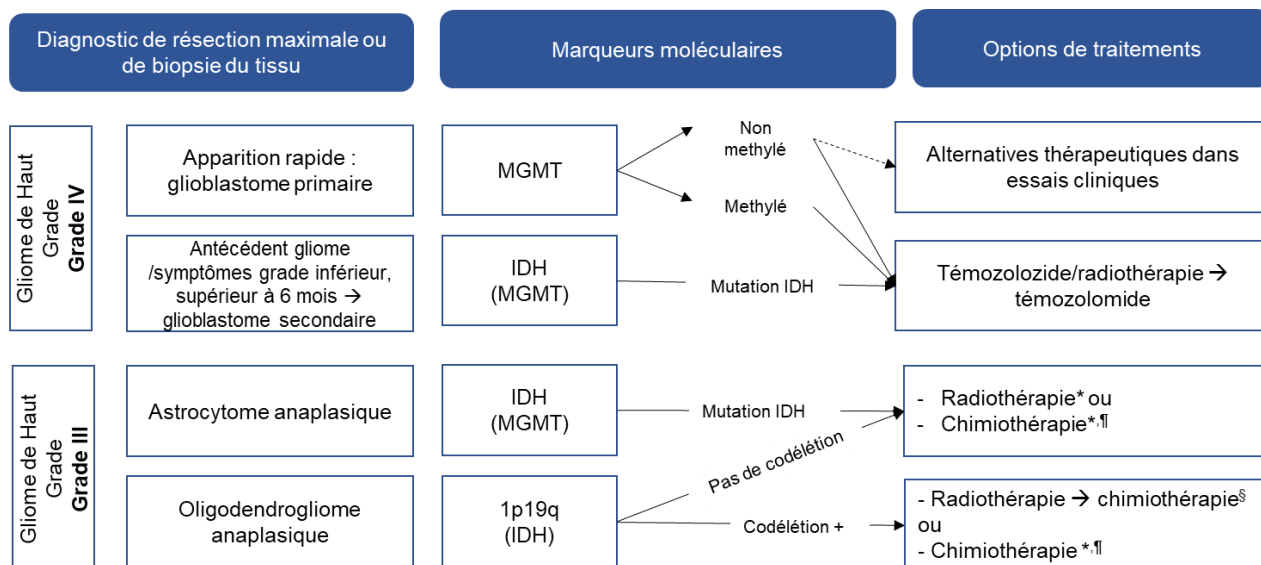
- Le traitement post-opératoire recommandé dans la prise en charge des patients atteints d'un **glioblastome (grade IV)** est la radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante par temozolomide. D'autres options thérapeutiques sont envisageables dont : l'inclusion dans un essai clinique, la radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante par temozolomide avec Novo-TTF adjuvant, ou encore la chimiothérapie locale par carmustine après confirmation histologique extemporanée en cas d'exérèse totale ou subtotale suivie d'une radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante par temozolomide.

Chez les patients âgés de plus de 70 ans, le traitement standard est la radio-chimiothérapie hypo fractionnée concomitante et adjuvante par temozolomide. Les autres options de traitement sont les essais cliniques, la chimiothérapie par temozolomide seul (notamment en cas de promoteur MGMT méthylé) ou la radiothérapie seule en cas de promoteur de MGMT non méthylé ou inconnu.

En cas de récurrence de glioblastome, il n'existe pas de traitement standard. Les options envisagées sont alors : les essais thérapeutiques, la chirurgie, la chimiothérapie par nitrosourée (dont la lomustine) ou platine, le bevacizumab seul ou associé à une chimiothérapie, la ré-irradiation.

2.1.1.2 Recommandations de l'ESMO²

Dans les recommandations de l'ESMO, les options de traitement post-chirurgie comprennent également la radiothérapie et la chimiothérapie avec deux protocoles recommandés : temozolomide ou PCV. Le choix du traitement dépend du type de gliome et du statut mutationnel du patient selon la figure ci-dessous (Figure 2).



1p19q : co-délétion des gènes 1 et 19, IDH : mutation du gène Isocitrate Déshydrogénase, MGMT : méthylation du promoteur du gène de la méthyl-guanine méthyltransférase, PCV : procarbazine + lomustine + vincristine, Chimiothérapie : PCV ou Temozolomide

* radiothérapie ou chimiothérapie en première ligne, puis si progression chimiothérapie ou radiothérapie.

§ les analyses en sous-groupes et le suivi à long terme des études randomisées ont démontré une survie prolongée pour les patients traités par radiothérapie suivie d'une chimiothérapie par PCV.

¶ pas de données randomisées pour l'oligodendrogliome (niveau de preuve établi sur la base d'études de cohorte prospectives ou études sans groupe témoin, rapports de cas, avis d'expert)

Figure 2 : Prise en charge des patients atteints de gliome de grade III et IV selon les recommandations de l'ESMO de 2014

2.1.1.3 Recommandations du NICE³

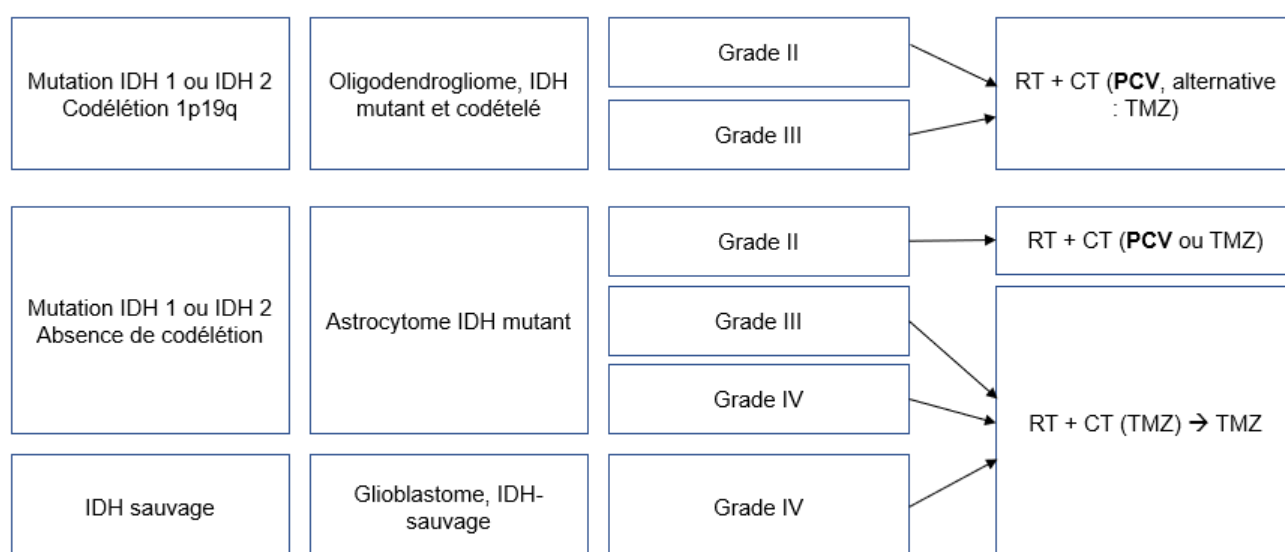
Dans les recommandations du NICE, les traitements préconisés post-chirurgie sont :

- Pour les gliomes de bas grade nouvellement diagnostiqués : radiothérapie suivie d'une chimiothérapie PCV
- Pour les gliomes de grade III nouvellement diagnostiqués :
 - Avec un score performance de Karnofsky ≥ 70 et une co-délétion 1p/19q : radiothérapie suivie d'une chimiothérapie PCV
 - Avec un score performance de Karnofsky ≥ 70 et un gliome IDH sauvage ou muté sans co-délétion 1p/19q : radiothérapie suivie d'une chimiothérapie par temozolomide

- Pour les gliomes de grade IV : radiothérapie avec une chimiothérapie par temozolomide concomitante, suivie par plusieurs cycles de chimiothérapie à base de temozolomide. D'autres options de traitements peuvent être envisagées telle que la radiothérapie hypo fractionnée.
- Pour les gliomes récurrents de haut grade (grade III et IV), il est envisagé une chimiothérapie PCV ou par lomustine en monothérapie comme alternative au temozolomide. La prise d'anti-angiogénique tels que bevacizumab, erlotinib ou cediranib est déconseillée.

2.1.1.4 Recommandations de l'ASCO/SNO⁴

Dans les recommandations de l'ASCO/SNO, les traitements préconisés post-chirurgie dépendent du type de gliome et du statut mutationnel du patient et sont résumés dans la figure ci-dessous (Figure 3).



1p19q : co-délétion des gènes 1 et 19, CT : Chimiothérapie, IDH : mutation du gène Isocitrate Déshydrogénase, PCV : Procarbazine + CCNU + Vincristine, RT : Radiothérapie, TMZ : Temozolomide

Figure 3 : Prise en charge des patients atteints d'un gliome selon les recommandations de l'ASCO/SNO de 2021

2.1.1.5 Recommandations du NCCN⁵

Dans les recommandations de l'ASCO/SNO, les traitements préconisés post-chirurgie dépendent du type de gliome et du statut mutationnel du patient et sont résumés dans les tableaux ci-dessous (Tableau 1, Tableau 2 et Tableau 3).

Tableau 1 : Synthèse de la prise en charge des oligodendrogliomes (IDH mutant avec co-délétion 1p19q) chez l'adulte selon les recommandations NCCN de 2022

	Traitements à privilégier	Autres traitements recommandés
Traitement adjuvant Grade II, KPS ≥ 60	<ul style="list-style-type: none"> - RT + CT adjuvante (PCV) - RT + CT adjuvante (TMZ) - RT + CT concomitante et adjuvante (TMZ) 	<ul style="list-style-type: none"> - TMZ - PCV
Traitement adjuvant Grade III, KPS ≥ 60	<ul style="list-style-type: none"> - RT + CT adjuvante (PCV) - RT + CT néoadjuvante (PCV) 	<ul style="list-style-type: none"> - RT + CT concomitante et adjuvante (TMZ) - RT + CT adjuvante (TMZ)
Traitement adjuvant, KPS < 60	- Aucun	<ul style="list-style-type: none"> - RT + CT concomitante ou adjuvante (TMZ) - TMZ
Maladie évolutive ou récurrente	- Aucun	- RT + CT adjuvante (PCV)

Grade II, KPS ≥ 60		<ul style="list-style-type: none"> - RT + CT adjuvante (TMZ) - RT + CT concomitante et adjuvante (TMZ) - TMZ - lomustine ou carmustine - PCV
Traitement lors d'une récurrence Grade III, KPS ≥ 60	<ul style="list-style-type: none"> - TMZ - lomustine ou carmustine - PVC - bevacizumab 	<ul style="list-style-type: none"> - CT + bevacizumab : - carmustine ou lomustine + bevacizumab - TMZ + bevacizumab

CT : Chimiothérapie, PCV : Procarbazine + CCNU + Vincristine, KPS : Karnofsky Performance Scale (échelle de performance de Karnofsky), RT : Radiothérapie, TMZ : Temozolomide

Tableau 2 : Synthèse de la prise en charge de l'astrocytome (IDH mutant) chez l'adulte selon les recommandations NCCN de 2022

	Traitements à privilégier	Autres traitements recommandés
Traitement adjuvant Grade II, KPS ≥ 60	<ul style="list-style-type: none"> - RT + CT adjuvante (PCV) - RT + CT adjuvante (TMZ) - RT + CT concomitante et adjuvante (TMZ) 	<ul style="list-style-type: none"> - TMZ - PCV
Traitement adjuvant Grade III ou IV, KPS ≥ 60	<ul style="list-style-type: none"> - RT + CT adjuvante (TMZ) - RT + concomitante et adjuvante (TMZ) 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucun
Traitement adjuvant, KPS < 60	<ul style="list-style-type: none"> - Aucun 	<ul style="list-style-type: none"> - RT + CT concomitante ou adjuvante (TMZ) - TMZ
Maladie évolutive ou récurrente Grade II, KPS ≥ 60	<ul style="list-style-type: none"> - Aucun 	<ul style="list-style-type: none"> - RT + CT adjuvante (PCV) - RT + CT adjuvante (TMZ) - RT + CT concomitante et adjuvante (TMZ) - TMZ - lomustine ou carmustine - PCV
Traitement lors d'une récurrence Grade III ou IV, KPS ≥ 60	<ul style="list-style-type: none"> - TMZ - lomustine ou carmustine - PVC - bevacizumab 	<ul style="list-style-type: none"> - CT + bevacizumab : - carmustine ou lomustine + bevacizumab - TMZ + bevacizumab

CT : Chimiothérapie, PCV : Procarbazine + CCNU + Vincristine, TTF : Tumor Treating Fields Therapy, KPS : Karnofsky Performance Scale, RT : Radiothérapie, TMZ : Temozolomide

Tableau 3 : Synthèse de la prise en charge des glioblastome (grade IV) selon les recommandations du NCCN de 2022

	Traitements à privilégier	Autres traitements recommandés
Traitement adjuvant, KPS ≥ 60	<ul style="list-style-type: none"> - RT + CT concomitante et adjuvante (TMZ) ± TTF 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucun
Traitement adjuvant, KPS < 60	<ul style="list-style-type: none"> - Aucun 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucun
Traitement des récurrences	<ul style="list-style-type: none"> - bevacizumab - TMZ - lomustine ou carmustine - PCV - regorafénib 	<ul style="list-style-type: none"> - CT + bevacizumab : - carmustine ou lomustine + bevacizumab - TMZ + bevacizumab

CT : Chimiothérapie, PCV : Procarbazine + CCNU + Vincristine, TTF : Tumor Treating Fields Therapy, KPS : Karnofsky Performance Scale, RT : Radiothérapie, TMZ : Temozolomide

2.1.1.6 Traitements médicamenteux

Selon les recommandations, les traitements médicamenteux utilisés dans la prise en charge des gliomes sont :

- Temozolomide (TEMODAL et ses génériques MYLAN, ACCORD et SUN)

- Carmustine (BICNU et ses génériques).
- Fotemustine (MUPHORAN)
- Procarbazine (NATULAN)
- Vincristine (ONCOVIN) qui fait partie du protocole PCV mais qui n'a pas été évaluée par la CT dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de gliomes.
- Les thérapies ciblées (médicaments anti-angiogéniques) telles que AVASTIN (bevacizumab) utilisés hors AMM comme options thérapeutiques dans la prise en charge des récives de glioblastome (grade IV).
- Lomustine (BELUSTINE actuellement en rupture de stock depuis 2019 et remplacé par la spécialité LOMUSTINE 40 mg ou CECENU 40 mg, importée et initialement destinée au marché allemand).

2.1.1.7 Traitements non-médicamenteux

Dans de la prise en charge des gliomes, la chimiothérapie est souvent associée à la radiothérapie en post-chirurgie.

2.1.2 Prise en charge du médulloblastome

Les recommandations en vigueur détaillant la prise en charge du médulloblastome sont :

- Chez l'enfant : les recommandations internationales du *National Cancer Institute (NCI)* de 2022⁶
- Chez l'adulte : les recommandations européennes de l'*European Association of Neuro-Oncology (EANO)* et de l'*European rare cancer (EURACAN)* de 2019⁷ et les recommandations internationales du *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* de 2022⁵.

2.1.2.1 Chez l'Enfant : Recommandations du NCI⁶

Le traitement est dit multimodal associant de la chirurgie, de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Il dépend de l'âge de l'enfant, du type et de la biologie de la tumeur ainsi que d'un certain nombre de facteurs de risques moléculaires.

Les options de prise en charge sont résumées dans le tableau ci-dessous (Tableau 4).

Tableau 4 : Synthèse de la prise en charge du médulloblastome chez l'enfant selon l'âge et le niveau de risque d'après le National Cancer Institute de 2022

	Enfants < 3 ans	Enfants > 3 ans Risque moyen	Enfants > 3 ans Haut risque
Chirurgie	Si jugée faisable, ablation totale ou quasi-totale de la tumeur est considéré comme optimale		
Radiothérapie	Eviter la radiothérapie avant l'âge de 3 ans	Radiothérapie au site de la tumeur primaire	
Chimiothérapie Adjuvante associant plusieurs médicaments	Cyclophosphamide, l'étoposide, le cisplatine, la vincristine avec ou sans méthotrexate intraveineux et /ou	Association de cisplatine, lomustine et vincristine ou cisplatine, cyclophosphamide et vincristine	Cisplatine, lomustine, cyclophosphamide, étoposide et vincristine. Possibilité également de chimiothérapie non myéloablatrice à haute dose

⁶ NCI (National Cancer Institute). Traitement du médulloblastome infantile et d'autres tumeurs embryonnaires du SNC – Version professionnel de santé. Mars 2022. Disponible sur : [Childhood Medulloblastoma and Other Central Nervous System Embryonal Tumors Treatment \(PDQ®\)–Health Professional Version - NCI \(cancer.gov\)](https://www.cancer.gov/types/childhood-oncology/pdq/childhood-medulloblastoma-and-other-central-nervous-system-embryonal-tumors-treatment-pdq-health-professional-version)

⁷ Franceschi E et al. EANO-EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment, and follow-up of post-pubertal and adult patients with medulloblastoma. *Lancet Oncol.* 2019.

intra ventriculaire à forte dose concomitante

post-irradiation soutenue par sauvetage de cellules souches hématopoïétiques

En cas de récurrence de médulloblastome, il n'existe pas de traitement standard. Les options thérapeutiques proposées sont similaires aux options de première intention dont : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie (qui peut être à haute dose avec sauvetage des cellules souches), ou bien la thérapie moléculaire. Parmi les protocoles de chimiothérapie, les anticancéreux suivants sont cités : cyclophosphamide, cisplatine, carboplatine, lomustine, étoposide, topotécan, temozolomide, bévacicumab.

2.1.2.2 Chez l'adulte : Recommandations de l'EANO/EURACAN⁷

Les recommandations reposent sur l'extrapolation des données des études chez l'enfant.

En première intention la chirurgie est recommandée afin de permettre la résection du médulloblastome.

Concernant la radiothérapie, elle est délivrée après la chirurgie. Chez les patients dont l'état de santé se maintient mais avec une maladie métastatique macroscopique et un mauvais pronostic, une radiothérapie hyperfractionnée peut être utilisée. La radiothérapie par photons peut également être utilisée après chirurgie et utilisée en tant qu'alternative d'intensité modérée.

Concernant la chimiothérapie, le protocole qui ressort des essais pédiatriques, et des analyses rétrospectives de cohorte chez l'adulte associe la vincristine à une radiothérapie, suivi par des cycles de chimiothérapie à base de lomustine, cisplatine (ou carboplatine) et vincristine avec ou sans diminution de dose de radiothérapie. D'autres protocoles alternatifs sont possibles dont le protocole de Taylor (pré-radiation avec chimiothérapie à base de vincristine, étoposide et carboplatine avec alternance de cyclophosphamide chez les enfants âgés de 3 à 16 ans qui n'a pas été évalué chez l'adulte).

2.1.2.3 Chez l'adulte : Recommandations du NCCN⁵

La prise en charge du médulloblastome chez l'adulte repose sur la chirurgie, la radiothérapie craniocervicale ainsi que la chimiothérapie.

Concernant la chirurgie, lorsque cela est possible, une résection totale du médulloblastome est réalisée.

En première ligne post-chirurgie, lorsque le patient a un risque standard de récurrence, faible volume résiduel de la maladie, il est préconisé l'inclusion dans un essai clinique ou une radiation craniocervicale à dose standard ou à dose réduite associée à de la chimiothérapie. Chez le patient à haut risque de récurrence, il est préconisé une irradiation craniocervicale et chimiothérapie.

En deuxième ligne de traitement, les options thérapeutiques sont similaires à la première ligne post-chirurgie.

Les molécules utilisées sont détaillées dans le tableau ci-dessous (Tableau 5).

Tableau 5 : Synthèse des molécules utilisées dans la prise en charge du médulloblastome selon les recommandations du NCCN de 2022

	Traitements à privilégier	Autres traitements recommandés
Protocole suivant la semaine de vincristine pendant la radiothérapie craniocervicale	<ul style="list-style-type: none">- Cisplatine, cyclophosphamide et vincristine- Cisplatine, lomustine et vincristine	<ul style="list-style-type: none">- Aucun
Traitement des récurrences	<ul style="list-style-type: none">- Aucun	<p>Pas d'antécédent de thérapie systémique :</p> <ul style="list-style-type: none">- Forte dose de cyclophosphamide ± étoposide- Carboplatine, étoposide et cyclophosphamide

- Cisplatine, étoposide et cyclophosphamide
- Antécédent de thérapie systémique :
- Forte dose de cyclophosphamide ± étoposide
 - Etoposide oral
 - Temozolomide

2.1.2.4 Traitements médicamenteux

Selon les recommandations, les traitements médicamenteux utilisés dans la prise en charge du médulloblastome sont :

- Vincristine (ONCOVIN et de ses génériques)
- Carboplatine (PARAPLATINE et ses génériques) utilisé hors AMM
- Cyclophosphamide (ENDOXAN et ses génériques) utilisé hors AMM
- Etoposide (ETOPOPHOS, CELLTOP et leurs génériques) utilisé hors AMM
- Cisplatine (CISPLATYL et ses génériques) utilisé hors AMM
- Méthotrexate (METHOTREXATE NEURAXPHARM, LEDERTREXATE et leurs génériques) utilisé hors AMM
- Lomustine (BELUSTINE actuellement en rupture de stock depuis 2019 et remplacé par la spécialité LOMUSTINE 40 mg ou CECENU 40 mg, importée et initialement destinée au marché allemand)

2.1.2.5 Traitements non-médicamenteux

Dans de la prise en charge du médulloblastome, la chimiothérapie est souvent associée à la radiothérapie en post-chirurgie.

2.2 Couverture du besoin médical

Le besoin médical dans la prise en charge des gliomes et du médulloblastome est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles et les recommandations maintiennent l'utilisation de la lomustine dans la stratégie de prise en charge de ces pathologies.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Le laboratoire n'a pas fourni de données cliniques en vue de la demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publiques de la spécialité LOMUSTINE MEDAC 40 mg, gélule à base de lomustine qui est une spécialité similaire au produit de référence BELUSTINE 40 mg, gélule, inscrite sur la liste collectivités depuis juillet 2001 (SMR important sans qualification du niveau d'ASMR dans l'avis de la CT du 9 mai 2001).

Une recherche bibliographique intégrant les recommandations des sociétés savantes a permis de retenir une indication parmi les cinq indications de l'AMM dans laquelle cette spécialité garde actuellement une place dans la stratégie thérapeutique, à savoir les tumeurs cérébrales (primitives ou métastatiques) et notamment les gliomes et les médulloblastomes. Dans toutes les autres indications, aucune étude récente ou recommandation ne permet de placer cette spécialité dans la stratégie

thérapeutique. Par conséquent, cet avis portera sur une synthèse des données disponibles dans le cadre de son utilisation dans le traitement des gliomes et du médulloblastome.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

La recherche bibliographique a permis de retenir 4 méta-analyses^{8, 9, 10, 11} de RCT menées chez des patients atteints d'un glioblastome progressif ou récurrent et d'un gliome après un traitement chirurgical (cf. tableau ci-dessous).

Publication	Population	N études (N patients analysés)	Comparaison	Résultats
Fu et al. 2022. ⁸	Glioblastome récurrent	4 (507)	Lomustine en situation adjuvante + chimiothérapie (bevacizumab, galunisertib, cediranib monothérapie) vs Chimiothérapie (bevacizumab, galunisertib, cediranib monothérapie)	<ul style="list-style-type: none"> - Réponse objective (CJP) : RR = 1,32 (IC95% = 0,91 – 1,93 ; p = 0,15) - Réponse complète : RR = 1,76 (IC95% = 0,26 – 11,90 ; p = 0,56) - Réponse progressive : RR = 1,32 (IC95% = 0,88 – 1,99 ; p = 0,18) - PFS médian : différence moyenne standardisée = 0,73 (IC95% = -0,65 - 2,11 ; p = 0,30) - OS médian : différence moyenne standardisée = 0,26 (IC95% = -0,30 - 0,83 ; p = 0,36) - PFS à 6 mois : différence moyenne standardisée = 1,71 (IC95% = 0,38 - 3,04 ; p = 0,01)
Ren et al. 2021. ⁹	Glioblastome récurrent	6 (1095)	Lomustine + bevacizumab vs (bevacizumab seul) ou (lomustine seule) ou (lomustine + placebo) ou (bevacizumab + ironitecan)	<ul style="list-style-type: none"> - OS médian : différence moyenne = 1,37 (IC95% = 0,49 - 2,25 ; p = 0,002) - PFS : différence moyenne = 1,46 (IC95% = 0,27 - 2,65 ; p = 0,02) - PFS à 6 mois : RR = 2,29 (IC95% = 1,43 – 3,65 ; p < 0,0005)
Song et al. 2018. ¹⁰	Glioblastome progressif	3 (574)	Lomustine + bevacizumab vs bevacizumab seul ou lomustine seule	<ul style="list-style-type: none"> - PFS : OR = 0,49 (IC95% = 0,41 - 0,59 ; p = 0,00001) - OS : OR = 0,84 (IC95% = 0,68 – 1,03 ; p = 0,09).
Wei et al. 2017. ¹¹	Gliome après chirurgie	4 (1594)	Radiothérapie + procarbazine, lomustine et vincristine (PCV) vs Radiothérapie seule	<ul style="list-style-type: none"> - OS : HR = 0,83 (IC95% = 0,74 - 0,94 ; p = 0,002) - PFS : HR = 0,77 (95%CI = 0,69 - 0,87)

⁸ Fu X et al. The Efficacy and Safety of Adjuvant Lomustine to Chemotherapy for Recurrent Glioblastoma: A Meta-analysis of Randomized Controlled Studies. Clin Neuropharmacol. 2022.

⁹ Ren X et al. Effectiveness of Lomustine Combined With Bevacizumab in Glioblastoma: A Meta-Analysis. Front Neurol. 2021.

¹⁰ Song J et al. Effectiveness of lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma: a meta-analysis. Onco Targets Ther. 2018.

¹¹ Wei et al. Radiotherapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine versus radiotherapy alone for glioma: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Exp Med. 2017.

Ces données n'ont pas lieu de modifier l'intérêt et la place de la lomustine dans la prise en charge des patients atteints de gliome.

Aucune étude d'efficacité récente et pertinente menée chez des patients atteints spécifiquement d'un médulloblastome n'a été identifiée dans le cadre de la recherche bibliographique.

3.3 Profil de tolérance

Les données de tolérance ne proviennent que du RCP du produit.

Les effets indésirables sont listés dans le tableau ci-dessous, par classe de système d'organes et par fréquence.

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe de système d'organes	Fréquence	Terme MedDRA
Tumeurs bénignes, malignes et non précises (incl. kystes et polypes)	Très rare	Tumeurs malignes secondaires
	Fréquence indéterminée	Leucémie aiguë, syndrome myélodysplasique
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Dépression médullaire, de type thrombopénie, leucopénie, neutropénie, anémie
Affections du système nerveux	Peu fréquent	En cas de traitement combiné : apathie, désorientation, confusion, bégaiement
	Fréquence indéterminée	Coordination anormale, léthargie, dysarthrie
Affections oculaires	Très rare	Après un traitement combiné à la radiothérapie : perte de vision irréversible
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Fibrose pulmonaire, pneumonie interstitielle
	Fréquence indéterminée	Infiltration pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées, vomissements, anorexie
	Fréquent	Stomatite, diarrhée
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Troubles de la fonction hépatique (le plus souvent légers), augmentation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, LDH et phosphatase alcaline)
	Rare	Ictère cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Alopécie
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Défaillance rénale
	Fréquence indéterminée	Azotémie, atrophie rénale, lésion rénale
Investigations	Fréquence indéterminée	Bilirubinémie augmentée

Affections hématologiques et du système lymphatique

La toxicité la plus fréquente et la plus grave de LOMUSTINE MEDAC est une myélosuppression différée, comprenant une thrombopénie, une leucopénie avec neutropénie, et une anémie. Elle survient habituellement 4 à 6 semaines après l'administration du médicament et est liée à la dose. Sa fréquence est comprise dans un intervalle de 15 à 54 % selon le protocole thérapeutique associé. La toxicité médullaire est souvent de longue durée. La thrombopénie apparaît environ 4 semaines après une dose de LOMUSTINE MEDAC et persiste 1 ou 2 semaines à un niveau d'environ 80 000-100 000/mm³. La leucopénie apparaît au bout de 5 à 6 semaines et persiste pendant 1 ou 2 semaines.

Chez environ 65 % des patients ayant reçu une dose de 130 mg/m², une numération leucocytaire inférieure à 5 000/mm³ a été observée. Chez 36 %, la numération leucocytaire a chuté en dessous de 3 000/mm³. La thrombopénie est généralement plus sévère que la leucopénie. Cependant, toutes deux peuvent constituer des toxicités dose-limitantes.

La lomustine peut engendrer une myélosuppression cumulative, qui se traduit par une baisse plus importante ou une aplasie prolongée des différentes lignées à la suite d'administrations répétées.

La survenue d'une leucémie aiguë et d'une dysplasie médullaire a été rapportée chez des patients après un traitement au long cours par nitrosourées.

Une anémie peut également survenir, mais elle est moins fréquente et moins sévère que la thrombopénie et la leucopénie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Une toxicité pulmonaire, caractérisée par une infiltration et/ou une fibrose pulmonaire, a été rapportée dans de rares cas avec la lomustine. Le délai d'apparition de cette toxicité a été de 6 mois ou plus après le début du traitement, avec des doses cumulées de lomustine habituellement supérieures à 1 100 mg/m². Dans un cas, une toxicité pulmonaire a été rapportée à une dose cumulée de seulement 600 mg.

Des cas de fibrose pulmonaire d'apparition tardive, survenus jusqu'à 17 ans après le traitement, ont été rapportés chez des patients atteints de tumeurs intracrâniennes ayant reçu des nitrosourées apparentées au cours de leur enfance et en début d'adolescence.

Affections gastro-intestinales

La fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux est variable (3–71 %). Les nausées et vomissements surviennent habituellement 3 à 6 heures après une dose unique complète de LOMUSTINE MEDAC et durent moins de 24 heures, et sont suivis d'une anorexie pendant 2 à 3 jours. Ces effets sont moins pénibles lorsque le traitement administré toutes les 6 semaines est fractionné en 3 doses prises les 3 premiers jours de chaque période de 6 semaines. Une bonne tolérance gastro-intestinale est habituellement obtenue en administrant des antiémétiques (métoclopramide ou chlorpromazine, par exemple) avant la prise et en administrant la lomustine à jeun. Il est fréquent d'observer un effet sur la fonction hépatique (voir le commentaire général). Dans la majorité des cas, l'effet est léger. Une hépatite cholestatique a été rapportée dans de rares cas.

Une augmentation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, LDH et phosphatase alcaline) est fréquemment observée.

Les patients développent fréquemment une stomatite ou une diarrhée.

Affections hépatobiliaires

Un type réversible de toxicité hépatique, caractérisée par une augmentation des taux de transaminases, de phosphatase alcaline et de bilirubine, a été rapporté chez un faible pourcentage des patients traités par la lomustine.

Affections du rein et des voies urinaires

Des anomalies rénales, comprenant une diminution de taille des reins, une azotémie évolutive et une défaillance rénale, ont été rapportées chez des patients ayant reçu des doses cumulées importantes après un traitement prolongé par la lomustine et des nitrosourées apparentées. Des lésions rénales ont également été rapportées de façon occasionnelle chez des patients ayant reçu des doses totales plus faibles.

4. Discussion

En s'appuyant sur un usage bien établi depuis des décennies de la lomustine dans les tumeurs gliales et les médulloblastomes, ainsi que les données bibliographiques (cités ci-dessus), la place de cette spécialité est retenue uniquement dans le traitement des gliomes et du médulloblastome.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

Dans les **gliomes**, LOMUSTINE MEDAC 40 mg (lomustine) est un traitement à associer à la radiothérapie lorsque la chirurgie n'est pas envisageable ou ne suffit pas :

- en 1^{ère} ligne et/ou 2^e ligne post-chirurgie dans certains gliomes de grade II ou III (notamment oligodendrogliome anaplasique avec co-délétion 1p19q et IDH mutant, astrocytome anaplasique avec mutation IDH)
- en tant qu'option à envisager en 2^e ligne post-chirurgie dans le gliome de grade IV (glioblastome).

Son utilisation est principalement en association dans le cadre du protocole de chimiothérapie PCV (procarbazine, CCNU [lomustine] et vincristine).

Dans le **médulloblastome**, LOMUSTINE MEDAC 40 mg (lomustine), est un traitement à associer à la radiothérapie lorsque la chirurgie n'est pas envisageable ou ne suffit pas : en 1^{ère} ligne post-chirurgie chez les adultes et enfants âgés de plus de trois ans.

Son utilisation est en association avec d'autres agents anti-cancéreux.

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

LOMUSTINE MEDAC 40 mg (lomustine) n'a pas de place dans les autres situations cliniques de l'AMM.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.1) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), le CCP est le médicament de référence : BELUSTINE (lomustine).

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 Dans les gliomes

- Les gliomes malins (notamment de haut grade) sont des maladies graves mettant en jeu à court terme le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important, sur la base d'un usage bien établi et des données bibliographiques.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ligne et/ou 2^e ligne post-chirurgie dans certains gliomes de grade II ou III (notamment oligodendrogliome anaplasique avec co-délétion 1p19q et IDH mutant, astrocytome anaplasique avec mutation IDH) et une option à envisager en 2^e ligne post-chirurgie dans le gliome de grade IV (glioblastome). Son utilisation est principalement en association dans le cadre du protocole de chimiothérapie PCV (procarbazine, CCNU [lomustine] et vincristine).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la faible incidence des gliomes malins,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie par rapport aux alternatives disponibles,
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie,

LOMUSTINE MEDAC 40 mg (lomustine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

5.3.2 Dans le médulloblastome

- Le médulloblastome est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important, sur la base d'un usage bien établi et des données bibliographiques.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ligne post-chirurgie chez les adultes et enfants âgés de plus de trois ans. Son utilisation est en association avec d'autres agents anti-cancéreux.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la faible incidence du médulloblastome,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles,

- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie par rapport aux alternatives disponibles,
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie,

LOMUSTINE MEDAC 40 mg (lomustine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LOMUSTINE MEDAC 40 mg (lomustine), gélule est :

- important uniquement dans la prise en charge des gliomes et du médulloblastome
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, dans les autres situations cliniques de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de LOMUSTINE MEDAC (lomustine) 40 mg, gélule sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans la prise en charge des gliomes et du médulloblastome, dans les mêmes conditions que le produit de référence BELUSTINE.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de LOMUSTINE MEDAC 40 mg (lomustine), gélule sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu des éléments suivants :

- de l'usage médical bien établi de la lomustine et des données bibliographiques,
- de la place reconnue de la lomustine dans la prise en charge des gliomes et du médulloblastome,
- du besoin médical partiellement couvert par l'arsenal thérapeutique disponible,

la Commission considère que LOMUSTINE MEDAC 40 mg (lomustine), gélule n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la BELUSTINE (lomustine) dans le traitement des gliomes et du médulloblastome.

5.5 Population cible

La population cible de LOMUSTINE MEDAC est définie par l'ensemble des patients atteints de gliome ou de médulloblastome, ayant eu recours ou non à la chirurgie et nécessitant une chimiothérapie.

5.5.1 Dans les gliomes

Plusieurs sources permettent d'approcher le nombre de patients atteints de gliomes malins en France :

- En 2006, l'incidence des gliomes malins (grade, II, III et IV) était estimée à 6,5 pour 100 000 habitants, soit 3 900 patients en France.¹²

¹² HAS. Avis de la commission de la transparence de TEMODAL. 2006. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032614.pdf>

- En 2014, l'incidence des gliomes malins de haut grade chez l'adulte étaient d'environ 0,626 cas pour 100 000 habitants pour les gliomes anaplasiques (grade III), soit environ 400 cas en France et 2 000 cas par an en France pour les glioblastomes (grade IV), soit un total de 2 400 patients.¹³
- En 2018, Santé Publique France estimait à 5 886 le nombre de nouveaux cas de tumeurs malignes du système nerveux central en France. Parmi les tumeurs du SNC, 33% sont des tumeurs gliales (gliomes hors glioblastomes) et 56,4% des glioblastomes soit 90% des tumeurs du SNC, soit 5 263 patients par an. Parmi ces patients, il s'agissait dans 95% des cas d'un gliome malin, soit un total de 5 000 patients.¹⁴

Ainsi il peut être estimé qu'en France, entre 3 900 et 5 000 patients sont atteints de gliome malin. La part de ceux nécessitant une chimiothérapie, en particulier nécessitant la lomustine n'est pas connue.

5.5.2 Dans le médulloblastome

Chez l'enfant, l'incidence annuelle est de 5 à 10 cas pour 1 000 000 enfants soit 150 enfants. La part de ceux nécessitant une chimiothérapie, en particulier nécessitant la lomustine n'est pas connue.

Chez l'adulte, l'incidence annuelle est de 0,05 à 0,1 cas pour 100 000 habitants soit environ 40 adultes. La part de ceux nécessitant une chimiothérapie, en particulier nécessitant la lomustine n'est pas connue.

La population cible est estimée à 5000 patients dans les gliomes et 190 patients dans le médulloblastome.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement chez l'adulte.

La Commission estime que le conditionnement n'est pas approprié dans l'indication pédiatrique (enfant < 7 ans) du médulloblastome ; elle préconise un conditionnement adapté (notamment forme sirop pour les enfants de moins de 7 ans).

¹³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de Muphoran. 9 juillet 2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-07/muphoran_reeval_liste_en_sus_avis_2_ct13566_2014-07-31_16-43-7_943.pdf

¹⁴ HAS. Guide – ALD 30 – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Novembre 2010. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-12/ald_30_guide_k_snc_web.pdf