

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Avis
9 juillet 2014

MUPHORAN, poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion)

1 flacon en verre brun de 208 mg - 1 ampoule en verre de 4 ml (CIP 34009 331 870 2 6)

Laboratoires SERVIER

DCI	fotémustine
Code ATC (année)	L02BG04 (nitrosourée)
Motif de l'examen	Réévaluation de l'ASMR suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 10 octobre 2013 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales). Tumeurs cérébrales malignes primitives. »

SMR	<p>important dans le mélanome, uniquement en cas de métastases cérébrales.</p> <p>Important dans les tumeurs cérébrales primitives, uniquement en 2^e ligne.</p>
ASMR	<p><u>Indication mélanome métastatique :</u> Prenant en compte à la fois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données disponibles fondées principalement sur une étude comparative versus dacarbazine ayant montré un gain modeste en termes de pourcentage de réponse globale, sans gain établi sur les critères cliniques tels que la survie sans progression ou la survie globale, <p>et</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'évolution de la stratégie thérapeutique avec une place de plus en plus restreinte de la chimiothérapie au profit des thérapies ciblées et de l'immunothérapie, <p>la Commission considère que MUPHORAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du mélanome métastatique.</p> <p><u>Indication tumeurs cérébrales primitives :</u> Au vu des données disponibles limitées à des études non comparatives et en l'absence de comparaison aux traitements disponibles dans cette indication, la Commission considère que MUPHORAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des tumeurs cérébrales primitives.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans le mélanome métastatique, MUPHORAN est un traitement à utiliser uniquement en présence de métastases cérébrales, en seconde ou en première intention.</p> <p>Dans le traitement des tumeurs cérébrales primitives, MUPHORAN est un traitement de 2^e ligne.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	05/09/1994 (procédure nationale) ;
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière réservée aux spécialistes et services de cancérologie, d'hématologie et d'oncologie médicale. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	Année 2014 L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 : Antinéoplasiques L01A : agents alkylants L01AD : nitrosourées L01AD05 : fotémustine

02 CONTEXTE

Dans le cadre de la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Organisation des Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur l'ASMR de spécialités, dont la spécialité MUPHORAN poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion), objet du présent avis. Du fait de l'ancienneté de l'inscription, à une période où l'ASMR ne faisait pas partie de l'évaluation telle qu'à ce jour, ce critère n'avait pas été apprécié par la Commission.

La spécialité MUPHORAN poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) a été inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics par arrêté du 21 juillet 1989 publiée au Journal Officiel du 6 août 1989 et en 1990 sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Cette spécialité a été inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières en 2010 (Journal Officiel du 10 mai 2010).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « - Mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales).
- Tumeurs cérébrales malignes primitives. »

04 POSOLOGIE

«Préparer la solution extemporanément.

Dissoudre le contenu du flacon de MUPHORAN avec l'ampoule de 4 ml de soluté alcoolique stérile puis après calcul de la dose à injecter, diluer la solution dans du soluté glucosé isotonique à 5 % pour l'administration en perfusion intraveineuse.

La solution ainsi préparée doit être utilisée à l'abri de la lumière : par voie intraveineuse en perfusion d'une durée d'une heure.

- **En monochimiothérapie**, le traitement comprend :
 - un traitement d'attaque : 3 administrations consécutives à une semaine d'intervalle, suivie d'un repos thérapeutique de 4 à 5 semaines ;
 - un traitement d'entretien : une administration toutes les 3 semaines.

La posologie habituelle est de 100 mg/m².

- **En polychimiothérapie**, la 3^{ème} administration du traitement d'attaque est supprimée. La dose reste de 100 mg/m².

Association avec la dacarbazine

De rares cas de toxicité pulmonaire (syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte) ont été observés lorsque la fotémustine a été associée simultanément, le même jour, à des doses élevées de dacarbazine.

L'administration simultanée doit être évitée (voir rubrique 4.5. du RCP).

L'administration doit être faite selon le schéma recommandé suivant :

Traitement d'attaque :

- fotémustine 100 mg/m²/jour aux jours 1 et 8,
 - dacarbazine 250 mg/m²/jour aux jours 15, 16, 17 et 18.
- cinq semaines de repos thérapeutique, puis :

Traitement d'entretien : toutes les 3 semaines.

- fotémustine 100 mg/m²/jour au jour 1,
- dacarbazine 250 mg/m²/jour aux jours 2, 3, 4 et 5. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, lié à la transformation maligne de cellules pigmentaires de la peau, les mélanocytes.

Le stade de la maladie au moment du diagnostic est le facteur déterminant de la survie (NCCN, 2014) :

- 82-85% des patients se présentent avec un mélanome localisé, d'excellent pronostic, avec une survie à 5 ans pour plus de 90% d'entre eux lorsque la tumeur est, au plus, de 1 mm d'épaisseur, et pour 50 à 90% d'entre eux lorsque la tumeur dépasse 1 mm d'épaisseur ;
- 10-13% des patients se présentent avec un mélanome loco-régional divisant par environ 2 les taux de survie sus-mentionnés ;
- 2-5% des patients se présentent avec un mélanome ayant des métastases à distance.

Dans ce cas, le risque de métastases cérébrales est environ de 30% au moment du diagnostic de maladie métastatique et peut augmenter jusqu'à 60% dans les 2 ans chez les patients toujours en vie¹. Les taux de survie à long-terme chez les patients ayant un mélanome avec des métastases à distance sont de moins de 10%² (NCCN, 2014).

¹ Shapiro DG, Samlowski WE. Management of melanoma brain metastases in the era of targeted therapy. J Skin Cancer 2011;2011:845863. PE0100017.

² http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf

La prise en charge actuelle est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas d'une mutation B-RAF (cette mutation est retrouvée dans 40 à 60% des cas) ; en cas de mutation, le choix du traitement s'oriente vers une thérapie ciblée antiBRAF.

Les tumeurs cérébrales malignes de l'adulte sont des formes rares de cancer dont l'incidence en 2012 représente 1,4% de l'incidence de l'ensemble des tumeurs malignes solides chez l'homme ou chez la femme³.

Les gliomes sont les tumeurs cérébrales primitives de l'adulte les plus fréquentes et représentent 80% des tumeurs cérébrales primitives malignes de l'adulte⁴.

Leur pronostic, extrêmement variable, est principalement lié au grade de malignité, de l'histologie, de leur taille et leur localisation. Selon la classification de l'OMS de 2007, les gliomes sont classés selon leur grade de malignité (grade I à IV) et leur type histologique (astrocytomes, oligodendrogliomes, oligoastrocytomes) qui sont des facteurs pronostiques de mortalité⁵.

Les tumeurs de grades I et II (15 à 25% des tumeurs gliales) ont un faible potentiel de prolifération. La résection chirurgicale seule peut amener à la guérison dans les grades I alors que certaines tumeurs de grade II vont avoir tendance à récidiver vers un stade de malignité supérieur.

Les tumeurs de grades III et IV sont des lésions de haut grade, avec une activité mitotique intense et sont rapidement progressives vers une issue fatale (grade IV).

Les gliomes anaplasiques sont des tumeurs de grade III (10% des gliomes) et comprennent les astrocytomes, les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes.

Les glioblastomes (GBM) correspondent à des astrocytomes de grade IV (70% des gliomes)⁶. Les glioblastomes représentent 70% des tumeurs primitives malignes du cerveau. Ce sont des tumeurs très agressives plus communes chez les adultes âgés (50-70 ans) et notamment chez les hommes. En dépit des thérapies actuelles et des efforts de diagnostic, la survie moyenne des patients présentant un GBM est de 12 mois⁷. Presque tous les patients vont présenter une récurrence avec une durée de vie médiane, à la suite de cette récurrence de l'ordre de 30 semaines (IC 95% : 27-33)⁸.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Dans le traitement du mélanome métastatique, le comparateur pertinent est la dacarbazine (DETICENE) dont l'AMM date du 12 décembre 1997 (laboratoire Sanofi-Aventis). L'inscription sur la liste collectivités de cette spécialité s'est effectuée avant l'application du décret no 99-554 du 2 juillet 1999 relatif à l'inscription des médicaments sur les listes prévues aux articles L. 162-17 du code de la sécurité sociale et L. 618 du code de la santé publique. De ce fait, la CT ne s'est pas prononcée sur l'ASMR de ce médicament.

³<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Estimation-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012-Tumeurs-solides>

⁴ CBTRUS Statistical Report ; Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2008. Central Brain Tumors Registry of the United States. 2012.

⁵ Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114:97-109.

⁶ Taillandier L, Bauchet L, Neuro-Oncologists Association of the French Language. ANOCEF referencial for gliomas in adults. 21-12-2012.

⁷ ISREC. Glioblastome, la forme la plus mortelle du cancer du cerveau; 2014 [date d'accès à la page]. 2014. Disponible sous : http://www.isrec.ch/agora/thematiques_detail_eid_3_lid_633.html.

⁸ Lamborn KR, Yung WK, Chang SM, Wen PY, Cloughesy TF, DeAngelis LM, et al. Progression-free survival: an important end point in evaluating therapy for recurrent high-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2008;10:162-70.

YERVOY (ipilimumab) a l'AMM dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement. Les patients inclus dans l'étude (MDX010-20) ayant fondé l'AMM de YERVOY étaient **tous en échec à la fotémustine**, (p39/71, EPAR YERVOY 25 juillet 2011). Par conséquent, YERVOY ne peut être considéré comme comparateur à la fotémustine (MUPHORAN).

A noter que récemment l'ipilimumab a eu récemment une extension d'indication en première ligne de traitement du mélanome métastatique. La Commission de la transparence n'a pas évalué cette nouvelle indication.

Dans le traitement des tumeurs cérébrales primitives, les comparateurs sont mentionnés dans le tableau ci-après.

Spécialité/ laboratoire	Indication	Date avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge
TEMODAL (Témozolomide) <i>Schering Plough</i>	<ul style="list-style-type: none"> Adultes atteints de GBM multiforme (type agressif de tumeur cérébrale) nouvellement diagnostiqué. Témodal est d'abord associé à une radiothérapie puis utilisé en monothérapie. Adultes et enfants ≥ 3 ans atteints de gliomes malins tels que le GBM multiforme ou l'astrocytome anaplasique, lorsque la tumeur a récidivé ou s'est aggravée après un traitement standard (en monothérapie). 	31/05/06	Important	ASMR modérée (niveau III) dans la prise en charge des patients ayant un GBM multiforme nouvellement diagnostiqué, lorsqu'il est prescrit en association à la radiothérapie (RT) puis en monothérapie. En effet, la stratégie thérapeutique incluant TEMODAL a permis d'augmenter de 2 mois environ la médiane de survie (14,6 mois vs 12,1 mois) et le taux de survie à 2 ans (26,5% bras RT + TMZ vs 10,4% bras RT), avec une tolérance acceptable	Oui
BICNU (Carmustine) <i>Emcure P pharma</i>	<ul style="list-style-type: none"> Tumeurs cérébrales primitives ou secondaires 	La CT ne s'est pas prononcée sur le SMR ou l'ASMR de ces spécialités			Oui
BELUSTINE (Lomustine) <i>Prostrakan</i>	<ul style="list-style-type: none"> Tumeurs cérébrales primitives et secondaires 	La CT ne s'est pas prononcée sur le SMR ou l'ASMR de ces spécialités			Oui
NATULAN (Procarbazine) <i>Sigma-Tau</i>	<ul style="list-style-type: none"> Tumeurs cérébrales 	20/06/12	Important	La CT ne s'est pas prononcée sur l'ASMR de cette spécialité	Oui

GBM : glioblastome ; RT : radiothérapie; TMZ : témozolomide

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Pour les mélanomes métastatiques sauf dans les localisations cérébrales, le comparateur cliniquement pertinent est la dacarbazine (DETICENE).

Pour les tumeurs cérébrales malignes primitives, les comparateurs pertinents sont représentés par les agents alkylants utilisés seuls ou en association (témozolomide - TEMODAL, carmustine - BICNU, lomustine - BELUSTINE, procarbazine - NATULAN).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

MUPHORAN est pris en charge dans 9 pays de l'Union Européenne hors France.

Pays	Prise en charge	
	Oui (date de début) /Non/Evaluation en cours ou changement acté	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Autriche	Oui (02/1995)	Mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales)
Belgique	Oui (11/2005)	Mélanome malin disséminé sans métastases cérébrales
Espagne	Oui (11/1999)	Mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales)
Italie	Oui (05/2011)	
République tchèque	Oui (01/2000)	
Grèce	Oui (04/1998)	
Hongrie	Oui (10/1996)	
Portugal	Oui (01/1991)	
Slovaquie	Oui (03/2000)	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales) - Tumeurs cérébrales malignes primitives
Date de l'avis (motif de la demande)	01/02/2006 Renouvellement d'inscription (date de l'arrêté : 31/12/2005)
SMR (libellé)	<p>Caractère habituel de gravité Le mélanome disséminé est une tumeur maligne qui se développe à partir des mélanocytes, au niveau cutané dans 90% des cas. Elle a un très grand potentiel métastatique. Son incidence était d'environ 7 000 cas en 2000 et elle est en augmentation constante. Elle touche plus fréquemment la femme (60% des cas). Son taux de survie à 5 ans est d'environ 80%, tous stades confondus et d'environ 18% au stade IV (de la classification de l'Union internationale contre le cancer), c'est à dire au stade métastatique. Elle a entraîné le décès d'environ 1300 personnes en 2000.</p> <p>- Les tumeurs cérébrales primitives Le taux d'incidence des tumeurs cérébrales, tous types confondus, est en moyenne, en France, de 15,5/100 000 chez les adultes. Ce taux s'élève à 33,4 /100 000 pour les 70-79 ans. Les types histologiques les plus fréquents sont la tumeur gliale et le méningiome. Parmi les tumeurs gliales, le glioblastome (gliome de grade IV dans la classification de l'OMS 2000) est le plus fréquent. La survie moyenne des patients porteurs d'un glioblastome est de 10 à 12 mois.</p> <p>Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique La fotémustine entre dans le cadre d'un traitement à visée palliative</p> <p>- Le mélanome disséminé Il n'y a pas de traitement curatif du mélanome à ce stade. Le traitement palliatif conventionnel reste la chimiothérapie par la dacarbazine (niveau de preuve B). La supériorité des polychimiothérapies par rapport à la dacarbazine seule n'a pas été démontrée (niveau de preuve B). La dacarbazine, le temozolomide et la fotémustine utilisés en monothérapie induisent une réponse dans 18 à 24% des cas.</p>

	<p>D'après l'expertise de l'INCa, la fotémustine garde une place majeure dans le traitement du mélanome malin disséminé.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les tumeurs cérébrales primitives <p>La stratégie thérapeutique des gliomes comporte les étapes suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chirurgie d'exérèse optimale - radiothérapie externe en première intention (niveau de preuve A) - chimiothérapie éventuelle <p>Si l'option chimiothérapie est choisie, les nitrosourées doivent être utilisées en première intention, en particulier la carmustine (niveau de preuve A). La lomustine et la fotémustine peuvent aussi être employées (niveau de preuve C). La lomustine peut être utilisée en association avec la procarbazine et la vincristine (niveau de preuve B).</p> <p>En deuxième ligne, peuvent être utilisés le témolozomide (niveau de preuve variable selon l'histologie), les sels de platine en mono ou polychimiothérapie (niveau de preuve C), ou la procarbazine (accord d'experts). Il est également possible d'utiliser la carmustine en implant local en cas de récurrence.</p> <p>Pour les autres types de tumeurs cérébrales, la chirurgie est recommandée en première intention, puis la radiothérapie dans certains cas. Si une chimiothérapie est également envisagée, aucune recommandation ne préconise l'utilisation de la fotémustine.</p> <p>D'après l'expertise de l'INCa, la fotémustine garde une place majeure dans le traitement de ces tumeurs.</p> <p>Les effets secondaires de la fotémustine sont principalement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - thrombopénie et leucopénie - nausées et vomissements - élévations modérées et transitoires des transaminases, des phosphatases alcalines et de la bilirubine <p>Le rapport efficacité / effets indésirables de MUPHORAN est moyen.</p> <p>Conclusion du service médical rendu</p> <p>Le service médical rendu de MUPHORAN est important dans les mélanomes malins disséminés et dans les tumeurs cérébrales primitives.</p>
ASMR	<i>La Commission de la transparence ne s'est pas prononcée sur l'ASMR</i>
Population cible	<i>La Commission de la transparence ne s'est pas prononcée sur la population cible</i>

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

A/ INDICATION MELANOME METASTATIQUE

Dans le cadre de la réévaluation de MUPHORAN, le laboratoire a fourni un dossier comportant :

- 5 études de phase II non comparatives,
- une étude de phase III comparative versus dacarbazine.

Ces études sont antérieures au dernier avis d'évaluation de la CT réalisée lors du renouvellement d'inscription.

Aucune nouvelle étude d'efficacité et de tolérance réalisée dans le cadre de l'AMM actuelle du produit n'a été fournie.

Le dossier cite les données d'association de la fotémustine aux anticorps monoclonaux (ipilimumab ou bevacizumab) issues de deux études non comparatives. S'agissant d'une utilisation hors AMM, ces données ne seront pas prises en compte.

I/ Rappel des résultats d'efficacité issus des 4 études non comparatives

Tableau 1 - Description de la méthodologie des études de phase II non comparatives réalisées avec la fotémustine en monothérapie

Etude	Type d'étude	n Inlus/ évaluables	Population étudiée/critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère d'évaluation de l'efficacité antitumorale
Jacquillat et al, 1990 NP01400	-multicentrique, France	169/153	Mélanome (histologiquement confirmé) métastatique en progression incluant des patients ayant notamment des métastases cérébrales	Fotémustine -induction 100 mg/m ² /semaine sur 3 semaines -repos 4 à 5 semaines -maintenance 100 mg/m ² toutes les 3 semaines chez les patients répondeurs et stabilisés	Réponse au traitement selon les critères OMS (RC, RP, MS, MP)
Calabresi et al, 1991 NP01424	-multinationale	32/30			
Boote et al, 1989 NP01478	-monocentrique, Royaume-Uni	27/24			
Kleeberg et al, 1995	-multicentrique, Europe	144/98			
Schallreuter et al, 1991	-monocentrique, Allemagne	19/19			

RC: réponse complète, RP: réponse partielle ; MS: maladie stable ; MP: maladie progressive ;
OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Tableau 2 : Principaux résultats d'efficacité des études de phase II réalisées avec la fotémustine en monothérapie

Etude	Néval-	Caractéristiques principales des patients à l'inclusion	Réponse objective (RC+RP) N réponse/N éval IC95%		Réponse objective Durée médiane en semaines (min-max)
			Total	Site cérébral	
Jacquillat et al, 1990 ⁹	153	-Age médian : 54 ans -Karnofsky médian: 90% -Chimiothérapie antérieure (n, %) .aucune : 62 (40,5%) . 1 / 2+ lignes : 61 (39,9%) / 30 (19,6%) -Chirurgie antérieure (n, %) : 143 (93,5%) -Site dominant* (n,%) .cérébral** : 36 (23,5%) .viscéral** : 73 (47,7%) .non-viscéral (cutané, sous-cutané, osseux ou ganglion lymphatique)** : 44 (28,8%)	37/153 (24,2%) IC95% : 17,4-31%	9/36 (25%)	22 (7-80)
Calabresi et al, 1991 ¹⁰	30	-Age médian : 49 ans -Karnofsky médian: 80% -Chimiothérapie antérieure (n, %) .aucune : 13 (43,3%) . 1 / 2+ lignes : 1 (3,3%) / 16 (53,3%) -Chirurgie antérieure (n, %) : 27 (90%) -Site dominant* (n,%) .cérébral** : 7 (23%) .viscéral** : 15 (50%) .non-viscéral** : 8 (27%)	6/30 (20%) IC95% : 10-37%	1/7 (14,3%)	20 (12-60)

⁹ Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, Weil M, Fumoleau P, Avril MF, et al. Final report of the French multicenter Phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. Cancer 1990;66:1873-8.

¹⁰ Calabresi F, Aapro M, Becquart D, Dirix L, Wils J, Ardizzoni A, et al. Multicenter phase II trial of the single agent fotemustine in patients with advanced malignant melanoma. Ann Oncol 1991;2:377-8.

Boote et al, 1989 ¹¹	24	-Age médian : 52 ans -Karnofsky: ≥ 60% (min-max : 60-100%) -Chimiothérapie antérieure (n, %) .aucune : 8 (33,3%) . 1 / 2+ lignes : 13 (54,2%) / 3 (12,5%) -Chirurgie antérieure (n, %) : 23 (95,8%) -Site dominant* (n,%) .cérébral** : 12 (50%) .viscéral** : 6 (25%) .non-viscéral** : 6 (25%)	4/24 (16,7%)	2/12 (16,7%)	23 (16-35+)
Kleeberg et al, 1995 ¹²	98	-Age médian : 53 ans -Chimiothérapie antérieure (n, %) .aucune : 79 (80,6%) . 1 ou plusieurs lignes : 19 (19,4%) -Site dominant* (n,%) .cérébral** : 12 (50%) .viscéral** : 6 (25%) .non-viscéral** : 6 (25%)	12/98 (12,2%)	4/35 (11%)	26 (17-70)
Schallreuter et al, 1991 ¹³	19	-Age moyen : 54 ans -Karnofsky: ≥ 90% -Métastases cérébrales** (n, %): 5 (26,3%)	9/19 (47,4%)	3/5 (60%)	18 (13-52+)

N_{éval.}= nombre de patients évaluables; IC = intervalle de confiance ; RC: réponse complète, RP: réponse partielle ; * : les lésions tumorales ont été regroupées selon le site métastatique et hiérarchisées en 3 catégories selon le site dominant, ** : isolé ou associé à d'autres lésions

Les études de phase II non comparatives suggèrent qu'avec un traitement comprenant la fotémustine le pourcentage de réponse globale est de 12,2% à 24,2% en tenant compte des deux études ayant inclus un effectif pertinent de patients (Jacquillat et al, n=153 et étude Kleeberg et al n=98) ; les trois autres études ont inclus un effectif de 19 à 30 patients selon l'étude.

III/ Rappel des données d'efficacité analysées lors de la dernière évaluation par la CT (avis du 01/02/2006)

Un essai randomisé a comparé l'efficacité de la fotémustine à celle de la dacarbazine chez 229 patients adultes atteints de mélanome malin disséminé¹⁴.

Les patients n'avaient pas reçu de chimiothérapie auparavant.

Le schéma thérapeutique était le suivant :

- Traitement d'induction :

- fotémustine IV 100 mg/m² un jour par semaine pendant 3 semaines, puis 5 semaines sans traitement avant le début du traitement d'entretien

- dacarbazine IV 250 mg/m² 5 jours par semaine toutes les 4 semaines pendant 8 semaines.

- Traitement d'entretien chez les patients stabilisés, jusqu'à la survenue d'une progression de la maladie ou d'une toxicité importante

- fotémustine IV 100 mg/m² un jour par semaine pendant 3 semaines

- dacarbazine IV 250 mg/m² 5 jours par semaine une fois par mois.

¹¹ Etude non publiée et dont les résultats ont été présentés lors d'un congrès européen d'oncologie en septembre 1989 (5TH european conference on clinical oncology).

¹² Kleeberg UR, Gawlik C, Bocker EB, Boewer C, Chatelain RP, Queisser W, et al. Interferon alpha2b and fotemustine in patients with disseminated melanoma. A multicenter phase II trial of the AIO Phase I/II Study Group of the German Cancer Society. *Onkologie* 1995;18:456-61

¹³ Schallreuter KU, Wenzel E, Brassow FW, Berger J, Breitbart EW, Teichmann W. Positive phase II Study in the treatment of advanced malignant melanoma with fotemustine. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;29:85-7

¹⁴ Avril MF et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma : a phase III study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1118-25

Tableau 3 : Description de la méthodologie de l'étude de phase III réalisée avec la fotémustine en monothérapie

Etude Avril : Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma (Avril, 2004)	
Objectif principal de l'étude	Comparer le pourcentage de réponse globale (réponse objective) avec la fotémustine ou la dacarbazine dans le traitement du mélanome malin disséminé avec ou sans métastases cérébrales
Méthodologie	Etude multicentrique (18 centres, 7 pays) de phase III comparative en groupes parallèles (fotemustine <i>versus</i> dacarbazine), randomisée en ouvert. Randomisation stratifiée sur le pays et la présence ou l'absence de métastases cérébrales et l'approche diagnostique utilisée pour les métastases cérébrales (imagerie par résonance magnétique ou scanner)
Nombre de patients	Prévus au protocole : 204 patients (102 par groupe de traitement) Inclus : 229 (fotémustine : 112 patients ; dacarbazine : 117 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> -Mélanome malin non oculaire disséminé (histologiquement confirmé) avec ou sans métastases cérébrales asymptomatiques ou pauci-métastatiques -Echelle de performance MRC-NPS ≤ 2 ; WHO-ECOG performance status ≤ 1 -Tumeur bidimensionnelle mesurable d'au moins une cible -Age : 18-75 ans -Espérance de vie ≥ 3 mois -Absence de chimiothérapie antérieure (immunothérapie adjuvante tolérée si terminée depuis au moins 1 mois à la date de la randomisation)
Groupes de traitements	<p>Fotémustine</p> <ul style="list-style-type: none"> -induction : 100 mg/m²/semaine sur 3 semaines -repos : 4 à 5 semaines -maintenance : 100 mg/m² toutes les 3 semaines chez les patients répondeurs et stabilisés <p>Dacarbazine : 250 mg/m²</p> <ul style="list-style-type: none"> -induction : 2 cycles à 3 semaines d'intervalle (J1 à J5 et J29 à J33). Chaque cycle consiste en une injection/j pendant 5 jours consécutifs -maintenance : 1 injection/j pendant 5 jours consécutifs toutes les 3 semaines <p>Durée du traitement : Les patients devaient recevoir 6 cycles de fotémustine ou de dacarbazine. Les patients répondeurs ou stabilisés pouvaient poursuivre le traitement après accord entre l'investigateur et le sponsor de l'étude</p>
Critère de jugement principal	Réponse objective (i.e., RC + RP) évaluée à la fin de la période d'induction (approche analytique principale) et la meilleure réponse objective évaluée à la fois sur la période d'induction et de maintenance (approche analytique secondaire).
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> -durée de la réponse objective par site métastatique -temps de survie sans progression -survie globale -évolution du nombre de sites métastatiques -temps de survenue des métastases cérébrales chez les patients sans métastases cérébrales à l'inclusion -réponse objective chez les patients avec métastases cérébrales inopérables à l'inclusion -qualité de vie à l'aide du questionnaire QLQ-C30, notamment évolution du score global (valeur en fin de période d'induction – valeur basale) -Tolérance : EI, signes vitaux, statut de performance (NPS, ECOG), biologie sanguine
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Un minimum de 102 patients/groupe était nécessaire pour démontrer la supériorité de la fotémustine en 1^{ère} ligne vs dacarbazine, avec une différence intergroupe estimée à 17% dans la population en intention de traiter, un risque α de 5% et une puissance de 80%. Le taux de réponse attendue était de 30% (groupe fotémustine) et de 13% (groupe dacarbazine).</p> <p>La réponse objective globale observée a été plus faible et il était cliniquement impossible d'atteindre la différence attendue de 17%. Les odds ratio (OR) et leur IC à 95% ont été proposés pour évaluer le bénéfice clinique et sa précision. Les différences sus-mentionnées équivalaient à un OR attendu de 2,87, i.e. entre 2 et 3 en faveur de la fotemustine. Avec un OR à 2,87 et un taux de réponse objective de 6,3% (groupe dacarbazine), la puissance de l'étude (risque α à 5%, situation bilatérale) dans la FAS (n=221) était de 64%.</p>
Analyse statistique	<p>Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la FAS, la PPS pour le critère de jugement principal et certains des critères secondaires (temps de survie sans progression et survie globale) et confirmées sur la population des patients randomisés (approche en intention de traiter) pour la réponse objective et la survie globale.</p> <p>Les comparaisons inter-groupe ont été réalisées en utilisant le test du log-rank pour les données de survie, le test du Chi² ou le test de Fisher exact pour les variables qualitatives et le test de Student pour les variables quantitatives. Pour la qualité de vie (QoL), les analyses ont été réalisées sur la FAS QoL en utilisant un test de Mann-Whitney-Wilcoxon.</p>

Tableau 4 : Principaux résultats de l'étude de phase III

Groupes de traitement	Fotémustine (F)	Dacarbazine (D)
Statut des patients (n, %)		
-inclus (randomisés)	112	117
-non traités (raison non médicale)	0	5 (4,3%)
-ayant complété la période d'induction (F: Jour50, D: Jour57)	108 (96,4%)	90 (76,9%)
-entrant dans la période d'entretien*	47 (42%)	29 (24,8%)
-Raison de sortie d'étude		
-EI	13 (11,6%)	9 (7,7%)
-Manque d'efficacité	87 (77,7%)	95 (81,2%)
-Rémission, amélioration marquée	3 (2,7%)	0
-Raison non-médicale	4 (3,6%)	4 (3,4%)
-Déviation majeure	4 (3,6%)	2 (1,7%)
Caractéristiques à l'inclusion (randomisés)		
-Age moyen (moyenne ± ET)	55,4 ± 13,8	54,8 ± 13,1
-Statut ECOG ≤ 1 (n, %)	98,2%	97,4%
-Traitement antérieur (n, %)	100%	100%
-chirurgie	98,2%	98,3%
-immunothérapie	28,6%	19,7%
-radiothérapie	3,6%	6,0%
-Site métastatique dominant		
- cérébral	22 (19,6%)	21 (18,4%)
- pulmonaire / autre site viscéral	61 (54,5%)/93 (83%)	73 (64%)/99 (86,8%)
- peau ou ganglions lymphatiques superficiels	51 (45,5%)	60 (52,6%)
		ITT (n=229)
Résultats d'efficacité		
	F	D
	(n=112)	(n=117)
Réponse objective à la fin de la période d'induction (critère principal)**		
-n,% de patients	15 (13,4%)	7 (6,0%)
-valeur du p		0,057
Réponse globale (complète ou partielle) après traitement d'entretien		
-n,% de patients	17 (15,2%)	8 (6,8%)
- -valeur du p		0,043

Il n'a pas été observé de différence entre fotémustine et dacarbazine en termes de pourcentage de réponse après un traitement d'induction (13,4% versus 6% dans le groupe dacarbazine, p=0,057). A l'issue du traitement d'entretien, le pourcentage de réponse dans le groupe fotémustine a été supérieur à celui du groupe dacarbazine : 15,2% versus 6,8%, p=0,043.

Aucune différence n'a été observée entre fotémustine et dacarbazine en termes de :

- durée médiane de réponse : 5,8 mois dans le groupe fotémustine et 6,9 mois dans le groupe dacarbazine.
- temps médian jusqu'à progression: 1,8 mois dans le groupe fotémustine et de 1,9 mois dans le groupe comparateur.
- -durée médiane de de survenue de métastases cérébrales chez les patients sans métastase cérébrale à l'inclusion : 22,7 mois dans le groupe fotémustine et de 7,2 mois dans le groupe dacarbazine (p= 0,059).
- médiane de survie globale (7,3 versus 5,6 mois, p=0,067).
- qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire QLQ-C30.

B/ INDICATION TUMEURS CEREBRALES PRIMITIVES

Les études utilisant la fotémustine en traitement de première ligne ou néo-adjuvant dans des protocoles expérimentaux (hors AMM) en association à la radiothérapie ± différentes chimiothérapies ne sont pas retenues. De même, l'étude ayant testé la fotémustine dans un schéma expérimental (hors AMM) en association au bevacizumab (hors AMM) ne sera pas décrite dans ce document.

Etudes réalisées avec la fotémustine avant la mise en œuvre du protocole Stupp

Avant la mise sur le marché du protocole de Stupp (traitement de référence associant une radiothérapie conformationnelle à la dose de 60 Gy et un traitement concomitant par le témozolomide oral quotidien suivi d'un traitement adjuvant par le témozolomide cinq jours par mois), les effets de la fotémustine dans le traitement des gliomes malins récurrents ont été évalués dans plusieurs études. Les plus anciennes ont déjà été présentées dans le dossier d'inscription initial de Muphoran. Six études, parmi les plus récentes, sont résumées dans le tableau 5. Deux d'entre elles^{15, 16} ont utilisé la fotémustine dans des protocoles expérimentaux (hors AMM) et ne seront donc pas considérées dans ce document.

Tableau 5 : Etudes réalisées avec la fotémustine dans le traitement des gliomes malins récurrents avant l'arrivée du protocole Stupp

Etudes	N	Schéma de traitement pour la fotémustine	Population	% de réponse (RP + MS)	Durée médiane de survie (pts répondeurs au traitement, mois)
Etudes retenues					
Frenay et al., 1991	38	Standard	Gliomes malins récurrents (dont 21 GBM, 9 AA)	23%	9,2
Mousseau et al., 1996	34	Standard	Gliomes malins sans chimiothérapie antérieure	70%	9,2
Malhaire et al., 1999	22	Standard	Gliomes malins récurrents (dont 19 GBM, 3 AA)	50%	9,4
Fazeny-Dörner et al., 2003	31	Standard associé à la dacarbazine	Gliomes malins récurrents après radiothérapie et chimiothérapie antérieure (nitrosourée)	54,8%	10,4
Etudes non retenues					
Khayat et al., 1994	8	Intra-artériel	Gliomes malins récurrents	12,5%	-
Boiardi et al., 2001	16	Doses croissantes associé à la procarbazine	Gliomes malins récurrents après neurochirurgie, radiothérapie et chimiothérapie (nitrosourée) antérieures	50%	9,7 (survie globale)

GBM : Glioblastome

AA : Astrocytome Anaplasique

Etudes réalisées avec la fotémustine après l'étude Stupp, 2005¹⁷

Au total, 8 études ont étudié l'efficacité de la fotémustine dans le traitement des gliomes récurrents dont 6 dans des schémas thérapeutiques expérimentaux hors AMM. La majorité des études ont été réalisées dans des populations de patients en rechute après radiothérapie ou non opérables

¹⁵ Khayat D, Giroux B, Berille J, Cour V, Gerard B, Sarkany M, et al. Fotemustine in the treatment of brain primary tumors and metastases. *Cancer Invest* 1994;12:414-20

¹⁶ Boiardi A, Silvani A, Ciusani E, Watson A, Margison G, Berger E, et al. Fotemustine combined with procarbazine in recurrent malignant gliomas: A phase I study with evaluation of lymphocyte O-6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity. *J Neuro Oncol* 2001;52:149-56.

¹⁷ Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-96

ou après résection partielle de la (ou des) tumeur(s). En fonction des études, la population des patients recrutés étaient porteurs de glioblastomes (grade IV) (en grande majorité) et, dans une moindre proportion, de tumeurs de grade III ou de bas grade (grades I et II).

Seuls les résultats des études ayant utilisées la fotémustine dans un schéma de traitement standard seront considérés dans ce document (étude Scoccianti et al, 2008¹⁸ et étude Fabrini et al, 2009¹⁹).

Tableau 6 : Etudes réalisées avec la fotémustine dans le traitement des gliomes malins récurrents après l'arrivée du protocole Stupp

Etudes	N	Schéma de traitement (fotémustine)	Population	Taux de réponse (RP + MS)	Survie sans progression	Survie globale
Etudes retenues						
Scoccianti et al., 2008 (étude non comparative)	27	Standard	GBM récurrent après protocole de Stupp	48,1%	Médiane : 5,7 mois A 6 mois : 48,15%	Médiane après diagnostic : 21,1 mois Médiane après fotémustine : 9,1 mois
Fabrini et al., 2009 (étude non comparative)	50	Standard	GBM ou AA récurrent après protocole de Stupp	62%	Médiane : 6,1 mois A 6 mois : 51,5%	Médiane après diagnostic : 24,5 mois Médiane après fotémustine : 8,1 mois
Etudes non retenues						
Silvani et al., 2008	54	Association fotémustine (non standard) + procarbazine	GBM récurrent après témozolomide	64,9%	Médiane : 4,7 mois A 6 mois : 26,7%	Médiane après diagnostic : 20,8 mois Médiane après traitement : 7,1 mois
Brandes et al., 2009	43	75 mg/m ² de fotémustine	GBM progressif après protocole de Stupp	42%	Médiane : 1,7 mois A 6 mois : 20,9%	Médiane : 6 mois
Fabi et al., 2009	40	65 à 100 mg/m ² de fotémustine	Gliomes récurrents (dont 14 GBM, 11 AA, 7 OA) prétraités	47,5%	Médiane : 4,0 mois A 6 mois : 27%	Médiane après fotémustine : 30 mois
Fabi et al., 2010	40	60 mg/m ² de fotémustine toutes les 3 semaines	Gliomes récurrents ou progressifs prétraité (dont 30 GBM, 6AA, 4 AO)	52,5%	Médiane : 3,0 mois A 6 mois : 21%	Médiane après fotémustine : 6 mois
Addeo et al., 2011	40	80 mg/m ² de fotémustine toutes les 2 semaines	Gliomes récurrents prétraités	65%	Médiane : 6,7 mois A 6 mois : 39%	Médiane après fotémustine : 11 mois
Gaviani et al., 2013	97/97	80 mg/m ² de fotémustine toutes les 2 semaines	Gliomes récurrents (dont 58 GBM) prétraités	ND	Médiane : 3,7 mois A 6 mois : 56%	Médiane après fotémustine : 6,9 mois

GBM : Glioblastome

AA : Astrocytome Anaplasique

¹⁸ Scoccianti S, Detti B, Sardaro A, Iannalfi A, Meattini I, Leonulli BG, et al. Second-line chemotherapy with fotémustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma: a single institution experience. *Anticancer Drugs* 2008;19:613-20.

¹⁹ Fabrini MG, Silvano G, Lolli I, Perrone F, Marsella A, Scotti V, et al. A multi-institutional phase II study on second-line fotémustine chemotherapy in recurrent glioblastoma. *J Neuro Oncol* 2009;92:79-86.

En conclusion, en dépit du faible niveau de preuve, la fotémustine a une efficacité confirmée dans le traitement des gliomes malins récurrents. Dans les études non comparatives ayant utilisé un schéma d'administration standard de la fotémustine (posologie de 100 mg/m² : 3 administrations consécutives à une semaine d'intervalle, suivie d'un repos thérapeutique de 4 à 5 semaines puis une administration toutes les 3 semaines), les pourcentages de réponse ont été compris entre 48 et 62% et les médianes de survie ont été comprises entre 8,1 et 9,1 mois après le début du traitement par fotémustine en tenant compte des études réalisées après l'arrivée du protocole Stupp.

On ne dispose pas de données d'études comparatives dans cette indication.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

Dans le mélanome métastatique

Dans l'étude pivot comparative versus dacarbazine, la myélosuppression a été l'événement le plus fréquent dans les deux groupes. Dans le groupe fotémustine, la neutropénie a été observée chez 79 patients (71%) avec des grades de 3 à 4 chez 51% des patients. Deux patients ont une neutropénie fébrile. La thrombocytopénie a été observée chez 105 patients (94%) dont des grades 3 à 4 chez 43% des patients. L'anémie de grades 3 à 4 a été rare. La myélosuppression a eu lieu principalement pendant le traitement d'induction, et très peu de patients exposés ont eu une toxicité de grade 3 lors du traitement d'entretien (un patient avait une neutropénie, deux avaient thrombocytopénie). Dans le groupe dacarbazine, la myélosuppression a été moins fréquente que dans le groupe fotémustine. La neutropénie a été observée chez 16 patients (14%) dont des grades 3 à 4 chez 5,6%. La thrombocytopénie a été observée chez 64 patients (57%) dont des grades 3 à 4 chez 6,3% des patients. L'anémie de grades 3 à 4 est restée rare.

Dans les tumeurs cérébrales primitives

La myélosuppression a été la principale toxicité dans les deux études de phase II non comparatives (étude Scoccianti et al., 2008 et étude Fabrini et al., 2009) : une thrombocytopénie grade 3 (8%), une neutropénie grade 4 (2%) et une anémie grade 3 (2%).

Dans l'étude Fabrini, une thrombocytopénie grade 3 de 8%, une neutropénie grade 4 de 2% et une anémie grade 3 de 2% ont été retrouvées.

Dans l'étude Scoccianti, la thrombocytopénie de grade 3 a été de 11%, la leucopénie de grade 4 de 4% (la neutropénie n'est pas renseignée dans la publication).

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Les données de vente de MUPHORAN en UCD (unité commune de dispensation), issues de la base GERS HOPITAL, données à fin décembre 2013, sont présentées ci-dessous. Au total, 4 198 ventes d'UCD ont été effectuées sur la période considérée (cumul mobile 12 mois).

Spécialité	UCD 12/2010	UCD 12/2011	UCD 12/2012	UCD 12/2013
MUPHORAN	5 468	4 583	4 762	4 198

09.4 Résumé & discussion

Dans l'indication « mélanome métastatique », les résultats de l'essai randomisé ayant comparé la fotémustine à la dacarbazine chez 229 patients adultes non prétraités atteints d'un mélanome malin disséminé a montré, à l'issue du traitement d'entretien, un pourcentage de réponse à la fotémustine supérieur à celui de la dacarbazine : 15,2% versus 6,8%, p=0,043.

Aucune différence n'a été observée entre la fotémustine et la dacarbazine en termes de :

- durée médiane de réponse : 5,8 mois dans le groupe fotémustine et 6,9 mois dans le groupe dacarbazine,
- temps médian jusqu'à progression : 1,8 mois dans le groupe fotémustine et de 1,9 mois dans le groupe comparateur,
- durée médiane de survenue de métastases cérébrales chez les patients sans métastase cérébrale à l'inclusion : 22,7 mois dans le groupe fotémustine et de 7,2 mois dans le groupe dacarbazine (p= 0,059),
- médiane de survie globale (7,3 versus 5,6 mois, p=0,067),
- qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire QLQ-C30.

Dans l'indication « tumeurs cérébrales primitives », deux études de phase II non comparatives ont inclus un total de 77 patients atteints de glioblastome et astrocytome anaplasique récidivant après un traitement standard par le protocole Stupp (protocole associant une radiothérapie conformationnelle à la dose de 60 Gy et un traitement concomitant par le témozolomide oral quotidien suivi d'un traitement adjuvant par le témozolomide cinq jours par mois). Elles ont montré que, lorsque la fotémustine a été administrée selon la posologie de l'AMM (posologie de 100 mg/m² : 3 administrations consécutives à une semaine d'intervalle, suivie d'un repos thérapeutique de 4 à 5 semaines puis une administration toutes les 3 semaines), les pourcentages de réponse ont été compris entre 48 et 62% et les médianes de survie globale entre 8,1 et 9,1 mois après le début du traitement par fotémustine.

On ne dispose pas de données d'études comparatives versus les autres nitrosourées disposant d'une AMM dans cette indication.

Les principales toxicités de la fotémustine notées dans les deux indications ont été la thrombocytopénie et la neutropénie.

09.5 Programme d'études

Aucune étude n'est en cours ou à venir.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

A/ Mélanome métastatique

La fotémustine est positionnée dans la stratégie thérapeutique du mélanome métastatique par les recommandations de l'INCa (INCa, 2013) :

- En présence de métastases cérébrales chez les patients non porteurs d'une mutation du gène BRAF, la fotémustine en monothérapie est la chimiothérapie de référence en 1^{ère} ligne.
- En présence de métastases cérébrales chez les patients porteurs d'une mutation du gène BRAF,
 - En cas d'échappement agressif au vémurafénib, la fotémustine en monothérapie est la chimiothérapie de référence
 - En cas de réponse dissociée entre les différents sites métastatiques et d'arrêt du vémurafénib, il peut être proposé de débiter une autre monothérapie ; la fotémustine étant une des alternatives thérapeutiques si un traitement local s'avère impossible.

- Dans les autres situations d'échappement, une monothérapie peut être proposée ; la fotémustine étant une des alternatives thérapeutiques.
- En l'absence de métastases cérébrales et chez les patients non porteurs d'une mutation du gène BRAF, la fotémustine est recommandée en 2ème ligne de traitement du mélanome métastatique non résecable en cas d'échappement agressif au traitement de 1ère ligne (traitement de référence : dacarbazine).

A noter que les recommandations de l'INCa ont été publiées avant l'AMM de l'ipilimumab en première ligne et ne sont donc pas à jour pour ce point précis.

B/ Tumeurs cérébrales primitives

La stratégie thérapeutique des gliomes malins de haut grade (III et IV) présentée ci-après est issue des recommandations de l'ANOCEF (l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française)²⁰.

Gliomes anaplasiques (grade III)

Traitement de 1^{ère} ligne

Actuellement, le traitement n'est pas déterminé par le type histologique mais par l'existence ou non d'une co-délétion des bras chromosomiques 1p et 19q. La recherche de co-délétion 1p19q est nécessaire pour les gliomes de grade III et s'observe essentiellement dans les oligodendrogliomes anaplasiques (60-80% des cas), gliomes mixtes anaplasiques (20-30% des cas) et très rarement dans des tumeurs classées astrocytomes anaplasiques (0-5% des cas). La découverte d'une co-délétion 1p-19q chez un patient indique un pronostic bien meilleur en comparaison avec les tumeurs ne possédant pas cette co-délétion (médiane de survie 3-5 fois plus longue). La co-délétion semble avoir à la fois un rôle pronostic propre (évolution spontanée plus lente de la tumeur) et un rôle prédictif de meilleure réponse aux traitements par radiothérapie et chimiothérapie.

En conséquence,

- Pour les patients présentant un gliome de grade III avec une co-délétion 1p-19q, la combinaison de la radiothérapie et de la chimiothérapie par PCV (en traitement adjuvant ou néo-adjuvant) est le traitement standard.
- Pour les patients présentant un gliome de grade III (astrocytomes anaplasiques et tumeurs oligodendrogiales anaplasiques) sans co-délétion 1p-19q, il n'existe pas de standard et la radiothérapie est classiquement proposée comme le traitement de référence.

Dans les gliomes anaplasiques de l'adulte (< 70 ans et indice de Karnovsky ≥ 70) sans délétion 1p-19q, les options sont :

- la radiothérapie seule (radiothérapie conformationnelle fractionnée)
- la radiochimiothérapie concomitante et adjuvante selon le protocole de Stupp.

Dans les gliomes anaplasiques de l'adulte (≥ 70 ans et indice de Karnovsky <70), les options thérapeutiques sont :

- la radiothérapie seule (radiothérapie conformationnelle fractionnée)
- la chimiothérapie par témozolomide ou par nitrosourées (bélustine, carmustine IV ou fotémustine IV)

En cas de récurrence

Il n'existe pas de standard de traitement et la stratégie thérapeutique doit systématiquement être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Les options thérapeutiques dépendront de la nature de la récurrence :

- récurrence multifocale ou diffuse : chimiothérapie, anti-angiogéniques, chirurgie des lésions symptomatiques ou soins palliatifs
- récurrence focale :

²⁰ www.anocef.org/download.php?modele=anocef_referentiels (accédé le 20 mai 2014)

- si elle est opérable : exérèse +/- Gliadel
- si elle n'est pas opérable : chimiothérapie, anti-angiogéniques (bevacizumab), radiothérapie conformationnelle fractionnée, ré-irradiations stéréotaxiques ou soins palliatifs.

Les options de chimiothérapie sont le témozolomide, les nitrosourées utilisés seuls (bélustine, carmustine IV ou fotémustine IV) ou en association selon le protocole PCV (Carmustine, Procarbazine, Vincristine), sels de platine, étoposide, le bevacizumab seul ou en association (hors AMM, peu de données disponibles).

Glioblastome (grade IV)

Traitement de 1^{ère} ligne

- Exérèse chirurgicale
- Implants de carmustine (GLIADEL) : implanté par le neurochirurgien dans la cavité d'exérèse tumorale, si celle-ci est complète ou quasi-complète.
- Radiothérapie : la radiothérapie doit être débutée dans un délai de 4 à 6 semaines après le geste chirurgical sous réserve que la cicatrisation du scalp soit obtenue. Elle peut être débutée plus rapidement en cas de biopsie.
- Chimiothérapie :
 - Chimiothérapie concomitante de la radiothérapie (protocole de Stupp, 2005) qui associe une radiothérapie conformationnelle à la dose de 60 Gy et un traitement concomitant par le témozolomide oral quotidien suivi d'un traitement adjuvant par témozolomide 5j/mois.
 - Chimiothérapie adjuvante par le témozolomide : elle est débutée 4 semaines après la fin de la radiochimiothérapie

Traitement des récidives

- Reprise neurochirurgicale lorsqu'elle est réalisable
- Insertion d'implants de Gliadel
- Ré-irradiation
- Chimiothérapie et traitements ciblés de 2^{ème} ligne
 - reprise du témozolomide
 - bélustine (risque de fibrose pulmonaire)
 - carmustine IV (risque de fibrose pulmonaire, présence d'une dose cumulative)
 - fotémustine IV (toxicité hématologique bien décrite, au même titre que les autres nitrosourées)
 - schéma PCV
 - carboplatine + étoposide (impact sur la survie globale ou sans progression non démontré) ou carboplatine
 - bévacizumab (hors AMM)

L'utilisation de la fotémustine est proposée dans les recommandations de l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française ANOCEF :

- dans le traitement du gliome anaplasique (grade III) en cas de récurrence multifocale ou diffuse ou de récurrence focale non opérable. Les nitrosourées dont la fotémustine peuvent être utilisés seuls ou en association selon le protocole PCV (Carmustine, Procarbazine, Vincristine)
- dans le traitement des récidives du gliome de grade IV

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

011.1 Service Médical Rendu

A/ Indication : mélanome

► Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, qui peut, lorsqu'il est avancé, se compliquer de métastases et engager le pronostic vital à court ou moyen terme.

► Il s'agit d'un traitement spécifique du mélanome à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Il existe une alternative thérapeutique médicamenteuse.

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par les mélanomes cutanés et autres cancers de la peau est modéré (environ 160 000 DALYs). Le fardeau représenté par les mélanomes avancés (non résecables ou métastatiques) peut être considéré comme faible.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer est un besoin de santé publique inscrit dans le Plan Cancer 2009-2013.

Au vu des données disponibles fondées sur des études non comparatives et une seule étude comparative versus dacarbazine ayant montré un gain modeste en termes de taux de réponse mais sans gain sur les critères cliniques tels que la progression tumorale ou la survie globale, l'impact de la spécialité MUPHORAN sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients n'est pas établi.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité MUPHORAN dans cette indication.

► Il s'agit d'un traitement à utiliser uniquement en présence de métastases cérébrales, en seconde ou en première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MUPHORAN est important dans l'indication « mélanome métastatique ».

B/ Indication : tumeurs cérébrales primitives

► Les tumeurs cérébrales malignes primitives engagent le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications.

► Il s'agit d'un traitement spécifique des tumeurs cérébrales primitives à visée curative.

► Le rapport efficacité/effet indésirables est moyen.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

► Intérêt de santé publique :

Les gliomes malins de grade élevé sont des situations cliniques graves mettant en jeu le pronostic vital. Leur fardeau en termes de santé publique peut cependant être considéré comme faible en raison du nombre restreint de patients concernés.

Compte tenu du pronostic actuel associé à la prise en charge habituelle, il existe un besoin thérapeutique important en termes de santé publique.

L'impact de la spécialité MUPHORAN sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients traités ne peut pas être évalué compte tenu de l'insuffisance des données disponibles (études non comparatives).

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité MUPHORAN dans cette indication.

► Il s'agit d'un traitement de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MUPHORAN est important dans l'indication « tumeurs cérébrales primitives ».

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Indication mélanome métastatique :

Prenant en compte à la fois :

- les données disponibles fondées principalement sur une étude comparative versus dacarbazine ayant montré un gain modeste en termes de pourcentage de réponse globale, sans gain établi sur les critères cliniques tels que le temps jusqu'à progression ou la survie globale,

et

- l'évolution de la stratégie thérapeutique avec une place de plus en plus restreinte de la chimiothérapie au profit des thérapies ciblées et de l'immunothérapie,

la Commission considère que MUPHORAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du mélanome métastatique.

Indication tumeurs cérébrales primitives :

Au vu des données disponibles limitées à des études non comparatives et en l'absence de comparaison aux traitements disponibles dans cette indication, la Commission considère que MUPHORAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des tumeurs cérébrales primitives.

011.3 Population cible

Mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales)

La population cible de MUPHORAN dans le mélanome est représentée par les patients atteints de mélanomes disséminés non résecables, c'est-à-dire les mélanomes de stades III et IV.

La prévalence partielle du mélanome cutané calculée à la fin de 2004 en France était de 31 278 cas dont 2 310 avec métastases (stade IV) et de 28 968 sans métastases (avis de CT Yervoy, 2011).

En 2012, les taux d'incidence (pour 100 000 patients années) standardisés sont de 10,8 chez l'homme et de 11,0 chez la femme, soit un rapport homme/femme de 0,98. L'augmentation du taux d'incidence standardisé des mélanomes s'élève à 2,9 % et 1,7 % par an, respectivement, chez l'homme et chez la femme.

En faisant l'hypothèse d'une évolution de la prévalence équivalente à celle de l'évolution de l'incidence brute, la moyenne pondérée de l'augmentation du taux de prévalence est de 2,3% par an (INVS, 2013).

La prévalence des mélanomes de stade IV à la fin 2013 est estimée à environ 2800 patients.

La prévalence des cas de mélanomes de stade III non opérables n'est pas précisément connue. Dans l'étude MELODY, l'échantillon à l'inclusion comprenait 195 patients ayant un stade IV et 23 patients ayant un stade III non résecable à l'inclusion soit un ratio de 11,8 entre ces deux catégories de patients.

Sur cette base, le nombre de cas prévalent de mélanome de stade III non résecable est estimé à environ 300 patients.

Il est à noter que la taille de cette population est à pondérer au regard de la mutation BRAF retrouvée chez 40 à 60% des patients atteints de mélanomes avancés (avis de la CT sur Yervoy, 2011).

Ainsi, au total la population de patients atteints d'un mélanome métastatique disséminé non résecable peut être estimée à 3 100 patients.

Tumeurs cérébrales primitives

La population de MUPHORAN est celle des gliomes malins de haut grade (anaplasiques grade III et grade IV qui sont les glioblastomes :

- les gliomes anaplasiques (grade III) ont une incidence annuelle se situant aux environs de 0,626 cas /100 000 habitants chez l'adulte²¹ (Baldi, 2011) soit environ 400 cas en France. Le risque de rechute et de récurrence des gliomes de grade III est extrêmement élevé et la progression de ces tumeurs agressives est quasiment inévitable chez la majorité des patients. (<http://www.mednet.ca/fr/report/tendances-actuelles-et-perspectives-davenir-dans.html>).
- le nombre de nouveaux cas histologiques de gliomes de grade IV en France peut être estimé à 2000 par an²². Le taux de récurrence est estimé à 90%²³.

Ainsi, la population de patients atteints de gliomes malins de haut grade (grade III et IV) peut être estimée à 2 400 patients.

²¹ Baldi I, Gruber A, Alioum A, Berteaud E, Lebailly P, Huchet A, Tourdias T, Kantor G, Maire JP, Vital A, Loiseau H, Gironde TSNC Registry Group: Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde Registry for the period 2000-2007. *Neuro Oncol* 2011;13:1370-8

²² Zouaoui S, Rigau V, Mathieu-Daude H, Darlix A, Bessaoud F, Fabbro-Peray P, et al. French brain tumor database: general results on 40,000 cases, main current applications and future prospects. *Neurochirurgie* 2012;58:4-13

²³ Easaw JC, Mason WP, Perry J, Laperrière N, Eisenstat DD, Del Maestro R, Bélanger K, Fulton D, Macdonald D; Canadian Glioblastoma Recommendations Committee. Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *Curr Oncol* 2011;18:126-36