

AVIS DE LA COMMISSION

02 juin 2004

DEPOCYTE 50 mg/5 ml, suspension injectable
Boîte de 1 flacon

MUNDIPHARMA S.A.S

cytarabine

Liste I

Date de l'AMM : 11 juillet 2001

Motif de la demande : inscription Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

cytarabine

1.2. Originalité

DEPOCYTE est une forme encapsulée de cytarabine se caractérisant par une longue période d'action après injection intrathécale.

1.3. Indication

Traitement intrathécal de la méningite lymphomateuse. Chez la plupart des patients, un tel traitement fera partie des soins palliatifs de la maladie.

1.4. Posologie

Cf RCP

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

L01 : Antinéoplasiques
L01B : Antimétabolites
L01BC : Analogues de la pyrimidine
L01BC01 : Cytarabine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

- cytarabine (ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable).
- méthotrexate (METHOTREXATE BELLON 5 mg, 25 mg et 50 mg - solution injectable) et ses génériques.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Une seule étude (Etude DTC 92-001) a été déposée permettant comparer l'efficacité et la tolérance de la cytarabine encapsulée (DEPOCYTE) à celle de la cytarabine non encapsulée.

3.1. Efficacité

L'étude DTC 92-001 est une étude contrôlée ouverte, dans laquelle 35 patients atteints de méningite lymphomateuse prouvée cytologiquement (LCR) ont été randomisés pour recevoir un traitement intrathécal soit avec DEPOCYTE (n=18) soit avec la cytarabine non encapsulée (n=17).

Durant la phase d'induction d'un mois, DEPOCYTE a été administré à une dose de 50 mg toutes les deux semaines, et la cytarabine non encapsulée à une dose de 50 mg deux fois par semaine.

Les patients pour lesquels une réponse a été obtenue (définie comme une disparition des cellules malignes dans le LCR en l'absence d'une évolution des symptômes neurologiques), ont ensuite reçu un traitement de consolidation et de maintenance durant un maximum de 29 semaines.

Tous les patients recevaient également une corticothérapie par dexaméthasone orale de 8 mg/j du premier au cinquième jour de chaque cycle de 15 jours, en prévention d'une arachnoïdite.

Schéma thérapeutique

	DEPOCYTE	cytarabine non encapsulée
Phase d'induction : 1 mois	1 injection toutes les 2 semaines	2 injections par semaine
Phase de consolidation : 3 mois	1 injection toutes les 2 semaines le 1er mois puis 1 injection les 2 mois suivants	1 injection par semaine pendant 1 mois puis 1 injection toutes les 2 semaines les mois suivants
Phase de maintenance : 4 mois	1 injection par mois	1 injection par mois

Critère principal d'efficacité : Taux de réponse au traitement. La réponse était définie comme une disparition des cellules malignes dans le LCR, en l'absence d'évolution des symptômes neurologiques.

Critères secondaires : la durée de la réponse, la survie sans progression (définie comme le temps jusqu'à progression neurologique ou à la mort), les signes et symptômes neurologiques, le statut de performance de Karnofsky, la qualité de vie et la survie globale.

Résultats :

L'âge médian des patients a été de 61 ans (35-85) dans le groupe DEPOCYTE et de 54 ans (21- 81) dans le groupe cytarabine non encapsulée.

Parmi les 17 patients traités par DEPOCYTE :

16 ont terminé la phase d'induction

10 ont terminé la phase de consolidation

Parmi les 16 patients traités par cytarabine non encapsulée :

10 ont terminé la phase d'induction

3 ont terminé la phase de consolidation.

Les taux de réponses ont été plus élevés dans le groupe DEPOCYTE (72%, IC 95 : 47-90) que dans le groupe traité par cytarabine non encapsulée (18%, IC95 : 4 – 43) ($p=0,002$).

La survie sans progression a été de 77 jours dans le groupe traité par DEPOCYTE contre 48 jours dans le groupe traité par cytarabine non encapsulée (différence non significative). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour les autres critères secondaires.

3.2. Tolérance :

La tolérance a été évaluée dans l'étude DTC 92-001 sur un total de 89 cycles. La proportion de cycles au cours desquels ont été observés les effets indésirables grade III/IV les plus fréquents, considérés comme liés au traitement par DEPOCYTE a été de 5,6% pour les céphalées, de 4,5% pour les arachnoïdites, et de 3,3% pour les neutropénies.

D'autres effets liés au traitement tels que agitation, confusion, fièvre, anomalie chimique du LCR ont été observés avec une fréquence de 2,2%.

En ce qui concerne la cytarabine non encapsulée, les effets indésirables grade III/IV liés au traitement ont été : asthénie, céphalées, somnolence et troubles intellectuels observés sur 1 cycle parmi les 56 réalisés (1,8%).

3.3. Conclusion

Une différence statistiquement significative a été observée entre les taux de réponses sous DEPOCYTE (72%) et ceux sous cytarabine non encapsulée (18%), bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été constatée entre les deux traitements sur la survie sans progression et la survie globale.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La méningite lymphomateuse engage le pronostic vital ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
Il s'agit d'un traitement à visée palliative ;
Il s'agit d'un traitement de première intention ;
Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuse (radiothérapie) ;

Le service médical rendu par DEPOCYTE 50 mg/5 ml, suspension injectable est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Par son schéma d'administration d'une injection toutes les deux semaines notamment en phase d'induction comparé à celui de 2 administrations hebdomadaires de la forme standard de cytarabine, DEPOCYTE offre une meilleure maniabilité dans des situations généralement palliatives.

DEPOCYTE apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) par rapport à ARACYTINE en termes d'efficacité et de maniabilité assurant une meilleure prise en charge du patient.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de la méningite lymphomateuse est palliatif et vise à réduire les symptômes liés aux atteintes neurologiques. Le traitement médicamenteux habituel repose sur l'administration intrathécale hebdomadaire (2 à 3 injections) de methotrexate ou de cytarabine (ARACYTINE).

4.4. Population cible

D'après les données présentées dans le rapport de la Commission d'orientation sur le cancer (2003), l'incidence du lymphome non hodgkinien (LNH) a été de 9 900 cas en 2000, en France.

Une méningite lymphomateuse survient chez près de 25% des patients atteints de LNH (EPAR 2001).

La population cible de DEPOCYTE serait donc de l'ordre de 2 500 patients par an.

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.