



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 octobre 2012

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 6 juin 2012
a fait l'objet d'une audition le 3 octobre 2012*

TEYSUNO 15 mg/4,35 mg/11,8 mg, gélule
Boîte de 42 (CIP : 219 461 7)

TEYSUNO 15 mg/4,35 mg/11,8 mg, gélule
Boîte de 126 (CIP : 219 462 3)

TEYSUNO 20 mg/5,8 mg/15,8 mg, gélule
Boîte de 42 (CIP : 219 464 6)

TEYSUNO 20 mg/5,8 mg/15,8 mg, gélule
Boîte de 84 (CIP : 219 465 2)

Laboratoires NORDIC PHARMA SAS

tégafur, giméracil et otéracil

Code ATC : L01BC53 (Analogue de la pyrimidine)

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM centralisée : 14 mars 2011

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Chaque gélule contient du tégafur, du giméracil et de l'otéracil

1.2. Indication

« Teysuno est indiqué chez l'adulte pour le traitement du cancer gastrique avancé en combinaison avec le cisplatine. »

1.3. Posologie

« La posologie standard recommandée pour Teysuno en combinaison avec le cisplatine est de 25 mg/m^2 (exprimée en contenu en tégafur) deux fois par jour, matin et soir, pendant 21 jours consécutifs, suivis par une fenêtre thérapeutique de 7 jours (= 1 cycle de traitement). Ce cycle de traitement est répété toutes les 4 semaines.

La posologie de cisplatine recommandée pour ce protocole est une perfusion intraveineuse de 75 mg/m^2 toutes les 4 semaines. L'administration du cisplatine doit être arrêtée après 6 cycles, sans arrêter l'administration de Teysuno. Si l'administration du cisplatine est arrêtée avant 6 cycles, l'administration du Teysuno seul ne peut être re-envisagée que lorsque les critères de reprise de l'administration sont réunis. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Antinéoplasique
L01B	Antimétabolites
L01BC	Analogues de la pyrimidine
L01BC53	Tégafur, combinaison

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison (analogues de la pyrimidine) :

- XELODA (capécitabine) SMR important – ASMR V « Compte tenu de l'absence de données démontrant une supériorité de Xeloda versus 5 Fluorouracile, la Commission considère que Xeloda n'apporte pas d'ASMR par rapport à ce comparateur », avis de la CT du 16 février 2008.
- FLUOROURACILE ICN (5 fluorouracile) et ses génériques

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Cytotoxiques utilisés principalement dans le cadre d'associations :

1 / Anthracyclines :

- FARMORUBICINE (epiribucine) et ses génériques

2/ Sels de platine :

- Cisplatine :
- Oxaliplatine (ELOXATINE) (Protocole Temporaire de Traitement dans les référentiels de bon usage national en cancérologie digestive jusqu'en mars 2010, date de sortie de l'oxaliplatine de la liste des médicaments en sus des GHS).

3/ Taxanes :

- TAXOTERE (docétaxel)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte :

- une étude S1101 de pharmacocinétique qui, du fait de son objectif ne sera pas présentée dans cet avis,
- une étude pivot dont les résultats sont analysés ci-après.
- le dossier cite également les résultats d'efficacité et de tolérance d'études réalisées avec d'autres médicaments (capécitabine ou fluorouracile). Cependant, en l'absence de comparaison formalisée, ces données ne peuvent être prises en compte.

3.1. Efficacité

Etude S1 301 FLAGS

Etude ouverte randomisée ayant comparé TEYSUNO au fluorouracil (5-FU), tous deux associés au cisplatine chez des patients atteints d'un cancer gastrique avancé non antérieurement traité par chimiothérapie.

Le critère de jugement principal était la survie globale définie par le délai entre la randomisation et le décès.

Les critères secondaires étaient :

- pourcentage de réponse objective (complète ou partielle confirmée selon les critères RECIST¹),

- survie sans progression, définie comme la durée entre la randomisation et la date de la survenue de la première progression documentée de la maladie ou le décès en l'absence de progression documentée.

- temps jusqu'à échec du traitement, défini comme la durée entre la randomisation et la date de l'arrêt permanent du traitement à l'étude ou le comparateur, la première progression documentée de la maladie (basée sur l'imagerie seulement et évaluée par un lecteur indépendant), ou le décès, selon ce qui survenait en premier.

- tolérance.

Les deux traitements à l'étude :

Groupe 1 :

- TEYSUNO 25 mg/m² deux fois/jour par voie orale du 1er au 21e jour suivi d'une période de récupération de 7 jours du 22e jour au 28e jour, associé à cisplatine 75 mg/m² administrés par voie intraveineuse en perfusion d'une à trois heures le 1er jour après la prise de TEYSUNO.

Groupe 2 :

- 5-FU : 1000 mg/m²/24heures administrés en perfusion intraveineuse continue pendant 120 heures du 1er au 5e jour, associé à cisplatine 100 mg/m² par voie intraveineuse en perfusion d'une à trois heures le 1er jour.

¹ RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors. Critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides :

- Réponse complète : disparition de toutes les lésions tumorales
- Réponse partielle : réduction de 30% du diamètre le plus élevé des lésions
- Progression de la maladie : augmentation de 20% du diamètre le plus élevé des lésions
- Maladie stable : modifications de la taille tumorale ne remplissant pas les conditions décrites précédemment.

Ces traitements sont répétés toutes les 4 semaines pendant un maximum de 6 cycles.

Les traitements étaient poursuivis jusqu'à progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité jugée inacceptable par l'investigateur.

Les principaux critères d'inclusion et de non inclusion ont été les suivants :

Pouvaient être inclus les patients ayant :

- âge \geq 18 ans, atteints d'un cancer gastrique ou de la jonction gastro-oesophagienne, non résecable, localement avancé (Stade IV) ou métastatique, confirmé histologiquement,
- statut ECOG 0 ou 1 et pouvant satisfaire aux exigences minimales requises pour la réalisation des tests de laboratoire,
- n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure pour un cancer gastrique avancé,
- au minimum 4 semaines après une radiothérapie et 3 semaines après une chirurgie majeure.

Ne pouvaient être inclus les patients ayant :

- reçu un traitement pour un cancer durant les 5 dernières années (chimiothérapie, irradiation de la moelle osseuse $>25\%$).
- de mauvaises conditions médicales (autre tumeur survenue moins de 5 ans auparavant, nausées, vomissements, diarrhée, désordre psychiatrique,...).
- un traitement concomitant pouvant interagir avec TEYSUNO, 5-FU ou cisplatine.
- une hypersensibilité connue au 5-FU ou au cisplatine.

Résultats :

Les 1029 patients inclus avaient un âge médian de 59 ans, 14,2% des patients étaient âgés de plus de 70 ans. Près de trois quarts des patients (70,8%) étaient des hommes.

La localisation tumorale était gastrique dans 83% des cas et au niveau de la jonction gastro-oesophagienne dans 16,5% des cas.

Tableau 1 : Survie globale et survie sans progression dans l'étude FLAGS (test de supériorité)

	TEYSUNO/cisplatine N= 521	5 FU/cisplatine N=508	HR (IC à 95%)
Critère d'évaluation			
Médiane de survie globale (mois)	8,6 [7,9 ; 9,5]	7,9 7,9 [7,2 ; 8,5]	0,92 [0,80 ; 1,05]
Survie sans progression (mois)	4,8 [4,0 ; 5,5]	5,5 [4,4 ; 5,8]	0,99 [0,86 ; 1,14]

La médiane de survie globale (critère principal) n'a pas été différente entre les deux groupes : 8,6 mois dans le groupe TEYSUNO versus 7,9 mois dans le groupe 5 FU (HR = 0,92, IC à 95% : [0,80 ; 1,05]). S'agissant d'une étude de supériorité, l'objectif principal n'a pas été atteint.

L'objectif principal de l'étude n'ayant pas été atteint, les résultats sur les critères secondaires y compris la tolérance sont donnés à titre d'information :

- le pourcentage de réponse n'a pas été différent entre les deux groupes (117/402 patients évaluable (29,1%) dans le groupe TEYSUNO et 123/385 patients évaluable (31,9%) dans le groupe 5 FU).
- la médiane de survie sans progression n'a pas été différente entre les deux groupes (4,8 mois dans le groupe TEYSUNO versus 5,5 mois dans le groupe 5 FU ; HR = 0,99 ; IC 95% [0,86 - 1,14]).

- le temps médian jusqu'à échec du traitement a été de 3,8 mois (IC 95% [3,7 - 4,0]) pour les patients du groupe TEYSUNO versus 3,8 mois (IC 95% [3,7 - 4,4]) dans le groupe 5 FU (HR : 0,87, IC 95% [0,77 - 0,99]).
- le score global de qualité de vie FACT-Ga n'a pas été différent entre les deux groupes.

Devant ces résultats, le laboratoire a effectué une analyse non prévue au protocole portant sur la non infériorité de TEYSUNO versus 5 FU.

L'analyse statistique est fondée sur l'hypothèse suivante : la non infériorité est établie si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% pour le risque relatif est inférieure à 1,10. Le hazard ratio (HR) a été de 0,92 ([0,80 - 1,05]) avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de 1,05 donc inférieur à la limite de 1,10 proposée et suggérant donc une non infériorité de TEYSUNO par rapport au 5 FU.

3.2. Effets indésirables

L'incidence globale des événements indésirables (tous grades, et quelque soit l'imputabilité) a été comparable entre les deux groupes (TEYSUNO/cisplatine, 98,7% ; 5 FU/cisplatine, 99,2%).

Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont concerné 56 patients dans le groupe TEYSUNO (10,7%) et 73 patients dans le groupe 5 FU (14,4%).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe TEYSUNO ont été : nausées (61,6%), vomissements (48,0%), anémie (44,0%), fatigue (39,3%), et anorexie (31,5%) et ceux dans le groupe 5 FU ont été : nausées (67,3%), vomissements (55,3%), neutropénie (47,2%), anémie (46,1%), et fatigue (39,4%).

L'incidence des stomatites/mucites de grades 3-4 a été de 2,1% dans le groupe TEYSUNO et de 21,5% dans le groupe 5 FU. L'incidence de diarrhées de grades 3-4 a été de 4,8% dans le groupe TEYSUNO et de 4,5%, dans le groupe 5 FU. L'incidence de l'hyperbilirubinémie de grade 3-4 a été de 6,5% dans le groupe TEYSUNO et de 3,6% dans le groupe 5 FU. Une hypercréatinémie de grades 3-4 a été notée chez 0,8% des patients du groupe TEYSUNO versus 2,2% des patients du groupe 5 FU.

A noter que la posologie du cisplatine utilisée dans le groupe TEYSUNO (75 mg/m²) était plus faible (25% de moins) que dans le groupe comparateur (100 mg/m²). Un impact sur la comparaison des profils de tolérance notamment hématologique ne peut être écarté.

3.3. Conclusion

Une étude ouverte randomisée réalisée chez des patients atteints d'un cancer gastrique avancé non antérieurement traité a comparé une chimiothérapie associant TEYSUNO / cisplatine à la dose de 75 mg/m² à celle associant fluorouracil (5-FU) / cisplatine à la dose de 100 mg/m².

Le schéma même de cette étude ne permet pas d'identifier les effets de TEYSUNO versus 5 FU étant donné que la posologie du cisplatine a été différente entre les deux groupes (25% de moins dans le groupe TEYSUNO).

Les 1029 patients inclus avaient un âge médian de 59 ans, 14,2% des patients étaient âgés de plus de 70 ans et 70,8% étaient des hommes.

La localisation tumorale était gastrique (83%) ou de la jonction gastro-oesophagienne dans (16,5%).

La médiane de survie globale (critère principal) n'a pas différencié entre les deux groupes : 8,6 mois dans le groupe TEYSUNO versus 7,9 mois dans le groupe 5 FU (HR = 0,92 [IC à 95% : 0,80 ; 1,05]). L'objectif principal de supériorité n'ayant pas été atteint lors de l'analyse prospective, les résultats sur les critères secondaires, y compris la tolérance, sont de nature exploratoire et ne permettent donc pas de tirer de conclusion.

Le laboratoire a testé la non infériorité de TEYSUNO versus 5 FU dans une analyse non prévue au protocole. Le hazard ratio (HR) a été de 0,92 (IC 95% [0,80 – 1,05]) soit une borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% inférieure à la limite de 1,10 définie pour la non infériorité de TEYSUNO par rapport au 5 FU. La Commission souligne que le test de non infériorité à l'issue d'une analyse de supériorité n'est admis que s'il était pré spécifié dans le protocole.

Les résultats de tolérance sont donnés à titre d'information :

- l'incidence globale des événements indésirables tous grades a été comparable entre les deux groupes (TEYSUNO/cisplatine 75 mg/m², 98,7% ; 5 FU/cisplatine 100 mg/m², 99,2%).
- les arrêts de traitement pour événement indésirable ont concerné 56 patients dans le groupe TEYSUNO/cisplatine 75 mg/m² (10,7%) et 73 patients dans le groupe 5 FU/cisplatine 100 mg/m² (14,4%).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer gastrique est une affection grave engageant le pronostic vital ;
Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative ;
Il s'agit d'un traitement de première intention ;

Intérêt de santé publique attendu :

Le fardeau de santé publique représenté par l'adénocarcinome gastrique métastatique est important.

L'amélioration de sa prise en charge constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre du plan cancer et du programme national de développement des soins palliatifs.

Les données disponibles ne permettent pas de montrer l'impact de TEYSUNO en termes de réduction de la morbi-mortalité ou d'amélioration de la qualité de vie ; il n'est donc pas attendu de ce médicament, d'impact supplémentaire par rapport à la prise en charge actuelle.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est faible ;
Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Compte tenu :

- de données disponibles limitées à un essai ne permettant pas d'évaluer les performances de TEYSUNO : schéma d'étude ne mettant pas en exergue les effets propres de TEYSUNO versus 5 FU étant donné que la posologie du cisplatine a été différente entre les deux groupes (25% de moins dans le groupe TEYSUNO).
- d'une absence de données quant à son utilisation avec d'autres médicaments notamment le trastuzumab, la farmorubicine (E) et le docétaxel (D) générant ainsi une difficulté d'intégrer ce médicament dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge des adénocarcinomes gastriques². Celle-ci repose actuellement sur une évaluation du statut HER2 avant décision thérapeutique et préconise en cas de marquage HER 2 positif une association trastuzumab, 5 fluoruracile (F) et cisplatine (C) ou en cas de marquage négatif une association notamment de type ECF, DCF.

Prenant en compte l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission considère que le service médical rendu est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Sans objet

4.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

² <http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-2.pdf>