

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 juin 2019

*etoposide***CELLTOP 25 mg, capsule molle**

B/40 (CIP : 34009 365 759 7 4)

CELLTOP 50 mg, capsule molle

B/20 (CIP : 34009 365 758 0 6)

Laboratoire BAXTER

Code ATC	L01CB01 (Etoposide)
Motifs de l'examen	Renouvellement de l'inscription Extension d'indications
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« <u>Cancer testiculaire récidivant ou réfractaire</u> CELLTOP est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du cancer testiculaire récidivant ou réfractaire, chez l'adulte.</p> <p><u>Cancer du poumon à petites cellules</u> CELLTOP est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules, chez l'adulte.</p> <p><u>Lymphome de Hodgkin</u> CELLTOP est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du lymphome hodgkinien récidivant ou réfractaire, chez l'adulte.</p> <p><u>Lymphome non-hodgkinien</u> CELLTOP est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du lymphome non-hodgkinien récidivant, chez l'adulte.</p> <p><u>Leucémie aiguë myéloïde</u> CELLTOP est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie</p>

autorisés dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire, chez l'adulte.

Cancer de l'ovaire

Celltop est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du cancer non épithélial de l'ovaire, chez l'adulte.

Celltop est indiqué dans le traitement du cancer épithélial de l'ovaire résistant/réfractaire au platine, chez l'adulte. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 11/08/1993 Rectificatifs du 19/04/2018 pour le 25 mg et du 29/05/2018 pour le 50 mg suite à l'harmonisation des RCP avec la spécialité VEPESID
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes et services en cancérologie, hématologie et oncologie médicale Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01C Alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle L01CB Dérivés de la podophyllotoxine L01CB01 Etoposide

02 CONTEXTE

Le présent avis concerne le renouvellement d'inscription de deux présentations d'étoposide par voie orale, à savoir les spécialités CELLTOP 25 mg et 50 mg, capsule molle, inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux depuis le 19 juin 2007. A noter que l'AMM de la présentation CELLTOP dosée à 100 mg capsule molle et celle de CELLTOP 100 mg/5 ml, solution injectable pour perfusion sont archivées¹ depuis le 07/05/2011.

Pour rappel, CELLTOP en capsule est agréé aux collectivités depuis 1999 pour CELLTOP 25 mg et depuis 2000 pour le 50 mg. Ces spécialités ont ensuite été inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux en 2007 suite à la sortie de la réserve hospitalière (avis d'inscription de la CT de 2006 ayant accordé un SMR important aux spécialité CELLTOP et une ASMR V par rapport à VEPESIDE 50 mg).

Les autres spécialités d'étoposide actuellement disponibles sont sous forme injectable, le princeps étant VEPESIDE 100 mg/5 ml, solution pour perfusion dont l'AMM nationale est archivée depuis le 15/05/2010. Il n'existe pas de groupe générique pour la forme orale et l'AMM nationale de la spécialité VEPESIDE 50 mg capsule est également archivée depuis le 21/11/2010. Toutefois, VEPESID est autorisé dans l'UE par des procédures nationales et est commercialisé dans 16 États membres de l'UE (Allemagne, Autriche, Belgique, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Roumanie, Royaume-Uni, Slovénie, et Suède) ainsi qu'en Norvège. Il est également disponible dans l'UE sous la dénomination Vepesid K. L'étoposide est autorisé en Europe depuis 1981.

Depuis le dernier avis rendu par la Commission, le RCP des spécialités CELLTOP, capsule molle a été modifié (rectificatifs du 19 avril et du 29 mai 2018). Ces modifications font suite à la décision adoptée par la Commission européenne le 26/06/17 sur la base de l'avis du CHMP (Comité des médicaments à usage humain) de l'EMA. À la lumière des données présentées et de la discussion scientifique menée en son sein, le CHMP a conclu que la balance bénéfico-risque restait favorable sous réserve des modifications du RCP et que les RCP et les notices devaient être harmonisés

¹ AMM archivée

L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament est dite « archivée » notamment dans les situations suivantes :

- le titulaire n'a pas demandé son renouvellement ;
- le médicament n'a jamais été ou n'est plus commercialisé depuis au moins trois ans (sauf exceptions).

Cette situation est généralement liée à des raisons commerciales (et non à des problèmes de santé publique) et est définitive.

dans l'ensemble de l'UE^{2,3}. En effet, la spécialité VEPESIDE a été autorisée dans l'UE par des procédures nationales, par conséquent les RCP présentaient des divergences entre les différents États membres de l'union européenne. D'après l'article 30 de la directive 2001/83/CE⁴, les RCP des spécialités CELLTOP ont donc été harmonisés avec ceux des spécialités VEPESIDE.

Suite à l'harmonisation, les modifications portant sur les libellés d'indications ont été les suivantes :

- les indications ont été restreintes aux situations de récurrence/réfractaire (à l'exception du cancer du poumon à petites cellules et du cancer non épithélial de l'ovaire) et uniquement en association (à l'exception du cancer épithélial de l'ovaire résistant/réfractaire au platine) ;
- deux indications ont été supprimées (choriocarcinomes placentaires et cancers du sein antérieurement traités) ;
- deux indications sont désormais validées dans le traitement du cancer non épithélial de l'ovaire et le cancer épithélial de l'ovaire résistant/réfractaire au platine. Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription dans ces deux indications.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Ancien libellé :

« L'étoposide a démontré son activité en monochimiothérapie; toutefois, il n'est habituellement utilisé qu'en association, dans les protocoles de polychimiothérapie, dans :

- les carcinomes embryonnaires du testicule
- les cancers bronchiques à petites cellules
- les choriocarcinomes placentaires
- les cancers du sein antérieurement traités
- les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens
- les leucémies aiguës : dans le traitement d'induction de la rémission complète des formes en rechute, et dans certaines modalités de traitement d'entretien de la rémission complète. »

Nouveau libellé (rectificatif du 19/04/2018 pour le 25 mg et du 29/05/2018 pour le 50 mg) :

« Cancer testiculaire récidivant ou réfractaire

Celltop est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du cancer testiculaire récidivant ou réfractaire, chez l'adulte.

Cancer du poumon à petites cellules

Celltop est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules, chez l'adulte.

Lymphome de Hodgkin

Celltop est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du lymphome hodgkinien récidivant ou réfractaire, chez l'adulte.

Lymphome non-hodgkinien

Celltop est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du lymphome non-hodgkinien récidivant, chez l'adulte.

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-vepesid-associated-names-etoposide-50-100-mg-capsules_fr.pdf

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/vepesid-article-30-referral-chmp-assessment-report_en.pdf

⁴ Procédure destinée à résoudre les divergences entre les États membres relatives aux différentes AMM d'un même médicament.

Leucémie aiguë myéloïde

Celltop est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire, chez l'adulte.

Cancer de l'ovaire

Celltop est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du cancer non épithélial de l'ovaire, chez l'adulte.

Celltop est indiqué dans le traitement du cancer épithélial de l'ovaire résistant/réfractaire au platine, chez l'adulte. »

03.2 Posologie

Ancien RCP	RCP en date du : - 19/04/2018 pour le 25 mg - 29/05/2018 pour le 50 mg
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>L'étoposide est administré, en général à des doses doubles de celles de la voie parentérale :</p> <ul style="list-style-type: none">- de 80 à 300 mg/m²/jour en cures de 3 à 5 jours tous les 21 à 28 jours;- en cure de 50 à 100 mg/m²/jour pendant 21 jours par mois, voire en administration continue; <p>Posologie en cas d'insuffisance rénale :</p> <p>Chez l'insuffisant rénal, la clairance plasmatique est significativement corrélée à celle de la créatinine quand celle-ci est inférieure à 60 ml/min/1,73 m², ce qui nécessite un ajustement de la posologie.</p> <p>Posologie en cas d'insuffisance hépatique :</p> <p>Chez l'insuffisant hépatique, la clairance et la demi-vie d'élimination sont inchangées par rapport à la population de référence.</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Celltop doit être administré uniquement sous la supervision d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des produits médicaux antinéoplasiques (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Posologie</u></p> <p>La dose de Celltop est basée sur la dose intraveineuse recommandée, qui prend en compte la biodisponibilité dose-dépendante de Celltop. Une dose orale de 100 mg sera comparable à une dose intraveineuse de 75 mg ; une dose orale de 400 mg sera comparable à une dose intraveineuse de 200 mg.</p> <p>La variabilité intra-patient de l'exposition (c'est-à-dire entre les cycles) est plus importante avec l'administration orale qu'après une administration intraveineuse (voir rubriques 4.4 et 5.2).</p> <p><u>Monothérapie</u></p> <p>La dose habituelle de Celltop administrée par voie orale est de 100 à 200 mg/m²/jour aux jours 1 à 5 ou 200 mg/m²/jour aux jours 1, 3 et 5 toutes les 3 à 4 semaines. Les doses quotidiennes supérieures à 200 mg doivent être divisées en deux prises par jour.</p> <p><u>Traitement d'association</u></p> <p>La dose habituelle de Celltop administrée par voie orale est de 100 à 200 mg/m²/jour aux jours 1 à 5 ou 200 mg/m²/jour aux jours 1, 3 et 5 toutes les 3 à 4 semaines en association à d'autres médicaments autorisés dans l'indication concernée.</p> <p>La posologie doit être modifiée pour tenir compte des effets myélosuppresseurs des autres médicaments de l'association ou des effets des radiothérapies ou chimiothérapies antérieures (voir rubrique 4.4), qui peuvent avoir compromis les réserves médullaires. Au-delà de la dose initiale,</p>

les doses doivent être ajustées si la numération des neutrophiles est inférieure à 500 cellules/mm³ pendant plus de 5 jours. En outre, la dose doit être ajustée en cas d'apparition de fièvre, d'infection, ou en présence d'une numération thrombocytaire inférieure à 25 000 cellules/mm³, qui n'est pas due à la maladie. Les doses de suivi doivent être ajustées en cas de toxicités de grade 3 ou 4 ou si la clairance rénale de la créatinine est inférieure à 50 mL/min. En présence d'une clairance de la créatinine basse, de 15 à 50 mL/min, une diminution de la dose de 25 % est recommandée.

Autre posologie

Une variante de posologie pour Celltop en capsules est de 50 mg/m²/jour pendant 2 à 3 semaines, en plusieurs cycles, avec un intervalle d'une semaine ou un intervalle suffisant pour le rétablissement de la fonction médullaire.
[...]

Mode d'administration

Les capsules doivent être prises à jeun.

04 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	04/10/2006 (inscription sur la liste Sécurité Sociale / sortie de la réserve hospitalière)
Indications	« L'étoposide a démontré son activité en monochimiothérapie; toutefois, il n'est habituellement utilisé qu'en association, dans les protocoles de polychimiothérapie, dans : - les carcinomes embryonnaires du testicule - les cancers bronchiques à petites cellules - les choriocarcinomes placentaires - les cancers du sein antérieurement traités - les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens - les leucémies aiguës : dans le traitement d'induction de la rémission complète des formes en rechute, et dans certaines modalités de traitement d'entretien de la rémission complète. »
SMR	« Le service médical rendu des spécialités CELLTOP est important dans l'ensemble des indications sauf pour le traitement du cancer du sein (indication pour laquelle le service médical rendu est faible). Ces spécialités sont utilisées dans de nombreux protocoles de chimiothérapie. Ces spécialités à base d'étoposide administrées par voie orale représentent une alternative à la voie IV en particulier chez les sujets âgés incapables de supporter des traitements trop énergiques, et en particulier chez les enfants dans les leucémies et les lymphômes. » Il était également précisé que ces spécialités entraînent dans le cadre d'un traitement palliatif à l'exception du choriocarcinomes placentaire et des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens.
ASMR	« Les spécialités CELLTOP 25 mg, 50 mg et 100 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à VEPESIDE 50 mg. »
Place dans la stratégie thérapeutique	Il est mentionné que la place de CELLTOP est limitée dans la stratégie thérapeutique et pour les indications « carcinomes embryonnaires du testicule » et « cancers bronchiques à petites cellules » : « CELLTOP administré par voie orale a peu d'intérêt par rapport à l'administration IV d'étoposide car les chimiothérapies sont administrées par voie IV. Cependant, une utilisation à titre palliative peut être envisagée. »

05 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Le laboratoire indique dans son dossier que la présentation CELLTOP (étoposide) est commercialisée en France, sous forme orale uniquement, et en Belgique, sous forme orale et injectable.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique concernant le cancer du testicule, la leucémie aiguë myéloïde et le cancer de l'ovaire.

Dans les autres indications, le laboratoire a fourni 7 publications qui ne seront pas détaillées car elles ne permettent pas d'évaluer l'intérêt de l'étoposide per os dans les indications de l'AMM :

- dans le cancer du poumon à petites cellules : deux revues Cochrane^{5,6} ne font pas mention de l'utilisation d'étoposide parmi les chimiothérapies citées ;
- dans le lymphome de Hodgkin : les quatre revues Cochrane évaluent des traitements de 1^{ère} ligne^{7,8} ou ne précisent pas la voie d'administration de l'étoposide^{9,10}
- dans le lymphome non Hodgkinien : l'étude¹¹ proposée compare des protocoles de chimiothérapie (pouvant inclure l'étoposide injectable) chez des patients nouvellement diagnostiqués.

Selon le RCP de CELLTOP, « Les données d'efficacité disponibles pour l'étoposide dans les différentes indications proviennent généralement d'études dans lesquelles l'étoposide a été utilisé par voie intraveineuse. La variabilité intra-patient de l'exposition (c'est-à-dire entre les cycles) est plus importante avec l'administration orale qu'après une administration intraveineuse. Le coefficient de variation est d'environ 30% après l'administration orale contre 10 % après l'administration intraveineuse (la variabilité inter-patients est similaire après l'administration intraveineuse ou orale, c'est-à-dire 30 à 40%). Cette variabilité intra-patient accrue de l'exposition peut entraîner une plus grande variabilité de la relation dose/réponse, c'est-à-dire entraîner une plus grande variabilité de la susceptibilité de développer des toxicités dues au traitement d'un cycle à l'autre, ce qui pourrait potentiellement altérer l'efficacité globale du traitement chez certains patients. C'est pourquoi il est primordial de soigneusement peser les bénéfices de la voie d'administration orale par rapport aux risques d'une plus grande variabilité intra-patient de l'exposition après l'administration orale. Si le traitement est à visée curative, la formule intraveineuse doit être utilisée (voir rubrique 5.2 du RCP). »

06.2 Tolérance/Effets indésirables

6.2.1 Nouvelles données

Le laboratoire a fourni des données de pharmacovigilance (PBRER couvrant la période du 17/02/2016 au 16/08/2017).

En réponse à la demande du PRAC du 26-29 septembre 2016¹², les événements suivants ont été particulièrement suivis : cancers secondaires, leucoencéphalopathie, encéphalopathie, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, insuffisance respiratoire, syndrome de détresse respiratoire aiguë, événements thromboemboliques, insuffisance rénale aiguë notamment en association avec une irradiation totale, interaction médicamenteuse de l'étoposide et de la morphine, hyponatrémie et choc septique.

A l'exception des événements « cancers secondaires » et « événements thromboemboliques » qui ont été intégrés aux risques identifiés importants et qui bénéficient d'un suivi de routine, cette analyse n'a pas fait ressortir aucun nouveau signal.

⁵ Pelayo Alvarez M, Westeel V, Cortés-Jofré M, Bonfill Cosp X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 11

⁶ Amarasena IU, Chatterjee S, Walters JAE, et al. Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 8

⁷ Blank O, von Tresckow B, Monsef I, et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 4

⁸ Franklin J, Eichenauer DA, Becker I, et al. Optimisation of chemotherapy and radiotherapy for untreated Hodgkin lymphoma patients with respect to second malignant neoplasms, overall and progression-free survival: individual participant data analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9.

⁹ Skoetz N, Will A, Monsef I, et al. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 5

¹⁰ Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6

¹¹ Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study

¹² https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-september-2016_en.pdf

6.2.2 Données issues du PGR

Le risque potentiel important « infertilité masculine » a été re-catégorisé en risque identifié important pour refléter plus exactement ce risque.

L'événement « syndrome de lyse tumorale » a été ajouté aux risques identifiés importants.

Désormais, les risques décrits dans le PGR sont donc :

Risques importants identifiés	- Génotoxicité - Réactions d'hypersensibilité - Événements hémorragiques - Myélosuppression - Infarctus du myocarde - Infertilité masculine* - Cancer secondaires (dont leucémies)** - Syndrome de lyse tumorale** - Événements thrombo-emboliques**
Risques importants potentiels	- Néant
Informations manquantes	- Néant

* : risque re-catégorisé ; ** : risque ajouté

6.2.3 Données issues du RCP

Depuis la dernière soumission à la Commission, le RCP a été modifié, en particulier les rubriques suivantes : « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « Fertilité, grossesse et allaitement », « Effets indésirables » et « Surdosage » (cf. Tableau face-face des modifications de RCP en annexe).

Résumé du profil d'innocuité

« La myélosuppression limitant la dose est la toxicité la plus significative associée au traitement par Celltop. Dans les études cliniques où Celltop a été administré seul par voie orale ou par injection, les effets indésirables les plus fréquentes, quelle que soit leur sévérité, étaient : leucopénie (60 à 91%), thrombocytopénie (22 à 41%), nausées et/ou vomissements (31 à 43%), et alopecie (8 à 66%). »

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1/10$) sont les suivants :

- Anémie, leucopénie, myélosuppression*, neutropénie, thrombocytopénie
- Douleur abdominale, anorexie, constipation, nausées et vomissements
- Hépatotoxicité
- Alopecie, pigmentation
- Asthénie, malaise

* Une myélosuppression fatale a été rapportée.

06.3 Données d'utilisation et de prescription

Les données de prescription de CELLTOP ne peuvent pas être documentées à partir du panel de prescription Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine compte tenu des conditions de prescription (médicament à prescription hospitalière et réservée aux spécialistes et services en cancérologie, hématologie et oncologie médicale).

Les données de ventes issues du GERS de CELLTOP 25 mg et 50 mg sont les suivantes (en nombre d'unités) :

	2014	2015	2016	2017	2018
CELLTOP 25 mg					
comprimés	114 640	132 600	123 720	103 640	79 640
Boîtes / 40 cp	2 866	3 315	3 093	2 591	1 991
CELLTOP 50 mg					
comprimés	85 560	84 160	89 300	85 440	74 280
Boîtes / 20 cp	4 278	4 208	4 465	4 272	3 714

06.4 Stratégie thérapeutique

Dans les différents cancers concernés par l'AMM, différents protocoles incluent l'étoposide. Les recommandations disponibles citent l'étoposide sans préciser la voie d'administration (I.V ou per os).

Sur avis d'experts, la place de l'étoposide per os serait principalement limitée à une utilisation :

- en dernière ligne de traitement, dans un contexte de soins palliatifs [en vue de soulager la symptomatologie liée à la masse tumorale (par exemple en hématologie en cas de syndrome d'activation macrophagique, compression, leucostase...)] ou
- en alternative à l'étoposide injectable dans les situations où la voie injectable ne peut être privilégiée (mauvaise qualité de l'abord veineux, traitement ambulatoire...).

En particulier, dans le cancer du poumon à petites cellules, différents protocoles comportent de l'étoposide. Par commodité d'emploi, l'étoposide per os serait utilisé en remplacement de la forme injectable pour un usage en ambulatoire et éviter ainsi les déplacements à l'hôpital lorsque le protocole prévoit une administration d'étoposide seul à certains jours du cycle.

Au total, malgré le peu de données disponibles étayant la place de l'étoposide par voie orale, la Commission considère que CELLTOP en capsules garde une place limitée dans la prise en charge des cancers concernés par l'AMM.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

07.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les cancers concernés par les indications AMM de CELLTOP, en capsule, engagent le pronostic vital.
 - ▶ Ces spécialités administrées par voie orale entrent dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative ou palliative.
 - ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de l'étoposide est important.
 - ▶ Il existe des alternatives.
 - ▶ Il s'agit principalement d'un traitement de dernière intention.
 - ▶ Intérêt de santé publique
 - Compte tenu de :
 - la gravité des pathologies concernées,
 - leur prévalence,
 - du besoin médical,
 - de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité, la qualité de vie et l'organisation des soins
- CELLTOP, en capsule, n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CELLTOP est important dans les indications de l'AMM.

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans les indications de l'AMM, la Commission considère que les spécialités CELLTOP 25 et 50 mg en capsule n'apportent pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations d'étoposide disponibles par voie injectable.

07.3 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

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

▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

08 ANNEXE : TABLEAU FACE - FACE DU RCP (ANCIEN RCP - RCP EN VIGUEUR)

Ancien RCP	RCP en date du : - 19/04/2018 pour le 25 mg - 29/05/2018 pour le 50 mg
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Cette spécialité est réservée à l'usage hospitalier.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une surveillance médicale stricte doit être assurée. En particulier, des contrôles sanguins réguliers et périodiques (commençant avant la prescription du produit, qu'il s'agisse d'une première administration ou d'une reprise de traitement) sont indispensables. - l'utilisation doit être pesée en fonction du risque de myélosuppression chez les sujets ayant une leucopénie inférieure à 3 000/mm³ et (ou) une thrombopénie inférieure à 100 000/mm³ . - Chez l'insuffisant rénal, il convient de réduire les doses. - En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose. 	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Celltop doit être administré uniquement sous la supervision d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des produits médicaux antinéoplasiques. Dans tous les cas où Celltop est envisagé pour la chimiothérapie, le médecin doit évaluer la nécessité et l'utilité du médicament par rapport au risque de réactions indésirables. La plupart des réactions indésirables sont réversibles, si elles sont décelées assez tôt. En cas de réaction sévère, la posologie du médicament doit être réduite ou l'administration arrêtée et des mesures correctives appropriées doivent être prises, selon le jugement clinique du médecin. La reprise du traitement par Celltop doit se faire avec précaution, en tenant compte de manière réaliste des besoins thérapeutiques d'une part et des risques de toxicité récurrente d'autre part.</p> <p>Variabilité intra-patient</p> <p>Les données d'efficacité disponibles pour l'étoposide dans les différentes indications proviennent généralement d'études dans lesquelles l'étoposide a été utilisé par voie intraveineuse. La variabilité intra-patient de l'exposition (c'est-à-dire entre les cycles) est plus importante avec l'administration orale qu'après une administration intraveineuse. Le coefficient de variation est d'environ 30 % après l'administration orale contre 10 % après l'administration intraveineuse (la variabilité inter-patients est similaire après l'administration intraveineuse ou orale, c'est-à-dire 30 à 40 %). Cette variabilité intra-patient accrue de l'exposition peut entraîner une plus grande variabilité de la relation dose/réponse, c'est-à-dire entraîner une plus grande variabilité de la susceptibilité de développer des toxicités dues au traitement d'un cycle à l'autre, ce qui pourrait potentiellement altérer l'efficacité globale du traitement chez certains patients. C'est pourquoi il est primordial de soigneusement peser les bénéfices de la voie d'administration orale par rapport aux risques d'une plus grande variabilité intra-patient de l'exposition après l'administration orale. Si le traitement est à visée curative, la formule intraveineuse doit être utilisée (voir rubrique 5.2).</p> <p>Myélosuppression</p> <p>La myélosuppression limitant la dose est la toxicité la plus significative associée au traitement par Celltop. Une myélosuppression fatale a été rapportée à la suite de l'administration d'étoposide. Les patients traités par Celltop devront faire l'objet d'une</p>

surveillance étroite et fréquente à ce sujet pendant et après le traitement. Il y aura donc lieu de vérifier les paramètres hématologiques suivants au début du traitement et avant chaque dose suivante de Celltop : numération plaquettaire, taux d'hémoglobine, numération différentielle leucocytaire. Si une radiothérapie ou une chimiothérapie a été administrée avant le début du traitement par étoposide, un intervalle adéquat doit être observé avant de débiter le traitement afin de permettre le rétablissement des réserves médullaires. Celltop ne doit pas être administré si la numération des neutrophiles est inférieure à 1 500 cellules/mm³ ou si la numération plaquettaire est inférieure à 100 000 cellules/mm³, sauf si cela est dû au cancer. Ajuster les doses ultérieures par rapport à la dose initiale si le nombre de neutrophiles devient inférieur à 500 cellules/mm³ pendant plus de 5 jours ou est associé à une fièvre ou à une infection, si le nombre de plaquettes sanguines devient inférieur à 25 000 cellules/mm³, si une toxicité de grade 3 ou 4 se développe ou si la clairance rénale est inférieure à 50 mL/min.

Une myélosuppression sévère peut entraîner une infection ou une hémorragie. Les infections bactériennes doivent être jugulées avant l'instauration du traitement par Celltop.

Leucémie secondaire

La survenue d'une leucémie aiguë, pouvant s'accompagner ou non d'un syndrome myélodysplasique, a été décrite chez des patients ayant été traités par des chimiothérapies à base d'étoposide. Le risque cumulé et les possibles facteurs de prédisposition à une leucémie secondaire sont inconnus. Le rôle de la fréquence d'administration et celui des doses cumulées d'étoposide a été évoqué, mais sans que cela soit clairement établi.

Une anomalie du chromosome 11q23 a été observée dans certains cas de leucémie secondaire chez des patients ayant pris des épipodophylotoxines. Cette anomalie a également été observée chez des patients ayant développé une leucémie secondaire après un traitement par des chimiothérapies ne contenant pas d'épipodophylotoxines, ainsi que chez des patients ayant une leucémie de novo. Une autre caractéristique des leucémies secondaires chez des patients ayant reçu des épipodophylotoxines est leur courte période de latence, le temps moyen de développement de la leucémie étant d'environ 32 mois.

Hypersensibilité

Le médecin sera vigilant en ce qui concerne l'apparition possible de réactions anaphylactiques à Celltop, pouvant se manifester par frissons, fièvre, tachycardie, bronchospasme, dyspnée et hypotension, parfois fatals. Le traitement sera symptomatique. Il y a lieu d'interrompre immédiatement le traitement par Celltop et d'administrer des agents vasopresseurs, des corticoïdes, des antihistaminiques ou des solutés de remplissage, à la discrétion du médecin.

Sérumalbumine basse

Une sérumalbumine basse est associée à une exposition accrue à l'étoposide. En conséquence, les patients présentant une sérumalbumine basse peuvent avoir un risque

accru de développer des toxicités liées à l'étoposide.

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux modérés (ClCr : 15 à 50 mL/min) à sévère (ClCr < 15 mL/min) sous hémodialyse, l'étoposide doit être administré à une dose réduite (voir rubrique 4.2). Les paramètres hématologiques doivent être mesurés et des ajustements posologiques envisagés pour les cycles suivants en fonction des toxicités hématologiques et de l'effet clinique chez les patients en insuffisance rénale modérée à sévère.

Insuffisance hépatique

La fonction hépatique doit être régulièrement contrôlée chez les patients insuffisants hépatiques en raison du risque d'accumulation.

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale, dont certains fatals, ont été rapportés après l'utilisation d'étoposide en association à d'autres médicaments de chimiothérapie. Une surveillance étroite des patients doit être mise en place afin de déceler suffisamment tôt les possibles signes de syndrome de lyse tumorale, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque tels que tumeur volumineuse réceptive au traitement, et insuffisance rénale. Des mesures préventives adéquates doivent également être envisagées chez les patients présentant un risque de complication du traitement.

Potentiel mutagène

En raison du potentiel mutagène de l'étoposide, une contraception efficace est nécessaire, tant chez les hommes que chez les femmes, pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. Une consultation génétique est recommandée si le/la patient(e) souhaite avoir des enfants après la fin du traitement. Étant donné que l'étoposide peut diminuer la fertilité masculine, une conservation de sperme peut être envisagée en vue d'une paternité ultérieure (voir rubrique 4.6).

Celltop contient du sorbitol, du parahydroxybenzoate d'éthyle et du parahydroxybenzoate de propyle.

Celltop contient du 8,76 mg de sorbitol par capsule molle.

Le sorbitol est une source de fructose. Si votre médecin vous a informé(e) que vous (ou votre enfant) présentiez une intolérance à certains sucres ou si vous avez été diagnostiqué(e) avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF), un trouble génétique rare caractérisé par l'incapacité à décomposer le fructose, parlez-en à votre médecin avant que vous (ou votre enfant) ne preniez ou ne receviez ce médicament.

	<p>Celltop en capsules contient du parahydroxybenzoate de propyle et du parahydroxybenzoate d'éthyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).</p> <p><i>Population pédiatrique</i></p> <p>La sécurité et l'efficacité de Celltop chez les patients pédiatriques n'ont pas été étudiées de façon systématique.</p>
<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p>L'utilisation de l'étoposide est contre-indiquée chez la femme enceinte et en cas d'allaitement (cf. 4.3 Contre-indications).</p>	<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p><u>Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes</u></p> <p>Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des moyens de contraception appropriés pour éviter toute grossesse pendant le traitement par étoposide. L'étoposide s'est avéré tératogène chez la souris et le rat (voir rubrique 5.3). En raison du potentiel mutagène de l'étoposide, une contraception efficace est nécessaire, tant chez les hommes que chez les femmes, pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Une consultation génétique est recommandée si le/la patient(e) souhaite avoir des enfants après la fin du traitement.</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation d'étoposide chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). De façon générale, l'étoposide peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré chez la femme enceinte. Celltop ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme justifie un traitement par étoposide. Il convient d'expliquer aux femmes en âge de procréer d'éviter de tomber enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte pendant le traitement par ce médicament, informer la patiente du risque potentiel pour le fœtus.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>L'étoposide est excrété dans le lait maternel. Il existe un risque de réactions indésirables graves à Celltop pour l'enfant allaité. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par Celltop, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme (voir rubrique</p>

	<p>4.3).</p> <p><u>Fertilité</u></p> <p>Étant donné que l'étoposide peut diminuer la fertilité masculine, une conservation de sperme peut être envisagée en vue d'une paternité ultérieure.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leucopénie et, plus rarement, thrombopénie, réversibles et non cumulatives (cf. 4.4 Précautions d'emploi), dépendantes de la dose (facteur limitant). - Des réactions anaphylactiques (notamment cardiopulmonaires) peuvent être occasionnellement observées (2% des cas). - Des doses cumulées élevées d'étoposide peuvent accroître le risque de leucémie myéloïde aiguë secondaire dont certaines peuvent être accessibles à un traitement curatif. - Nausées et vomissements, dans un tiers des cas environ. Alopécie : réversible et inconstante (8 à 20 % des cas). - Paresthésies périphériques : rarement. 	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p><u>Résumé du profil d'innocuité</u></p> <p>La myélosuppression limitant la dose est la toxicité la plus significative associée au traitement par Celltop. Dans les études cliniques où Celltop a été administré seul par voie orale ou par injection, les effets indésirables les plus fréquentes, quelle que soit leur sévérité, étaient : leucopénie (60 à 91 %), thrombocytopenie (22 à 41 %), nausées et/ou vomissements (31 à 43 %), et alopecie (8 à 66 %).</p> <p>Description de certaines réactions indésirables</p> <p>Dans les paragraphes ci-dessous, les incidences des effets indésirables, indiquées en pourcentage moyen, sont tirées des études qui ont utilisé Celltop en monothérapie.</p> <p>Hématotoxicité</p> <p>Une myélosuppression (voir rubrique 4.4) d'issue fatale a été rapportée à la suite de l'administration d'étoposide. La myélosuppression nécessite le plus souvent, de limiter la dose. La restauration de la fonction médullaire est généralement complète au 20ème jour, et aucune toxicité cumulative n'a été rapportée. Les nadirs des numérations granulocytaire et plaquettaire tendent à survenir 10 à 14 jours après l'administration d'étoposide, en fonction de la voie d'administration et du schéma posologique. Les nadirs surviennent plus tôt avec la voie intraveineuse, comparée à la voie orale. Des cas de leucopénie et de leucopénie sévère (moins de 1 000 cellules/mm³) ont été observés chez 60 à 91 % des patients et chez 3 à 17 % des patients, respectivement, avec l'étoposide. Des cas de thrombocytopenie et de thrombocytopenie sévère (moins de 50 000 cellules/mm³) ont été observés chez 22 à 41 % des patients et chez 1 à 20 % des patients, respectivement, avec l'étoposide. Des cas de fièvre et d'infection ont également été rapportés, très fréquemment chez les patients présentant une neutropénie et traités par étoposide.</p> <p>Toxicité gastro-intestinale</p> <p>Nausées et vomissements sont les principales toxicités gastro-intestinales de l'étoposide. Les nausées et les vomissements sont généralement pris en charge par traitement antiémétique.</p>

	<p>Alopécie L'alopécie réversible, évoluant parfois vers une alopécie totale, a été observée chez un maximum de 66 % des patients traités par étoposide.</p> <p>Hypertension Dans les études cliniques sur l'étoposide, des épisodes d'hypertension ont été signalés. En cas d'hypertension cliniquement significative chez les patients recevant l'étoposide, un traitement de soutien approprié doit être instauré.</p> <p>Hypersensibilité Des réactions anaphylactiques, se manifestant par frissons, fièvre, tachycardie, bronchospasme, dyspnée et hypotension, pouvant être fatales, peuvent survenir avec la première dose d'étoposide. Des réactions aiguës fatales associées à un bronchospasme ont été rapportées avec l'étoposide. Des cas de syncope, œdème du visage, gonflement du visage, œdème de la langue et gonflement de la langue, peuvent également survenir avec l'étoposide. Complications métaboliques Des cas de syndrome de lyse tumorale, dont certains fatals, ont été rapportés après l'utilisation d'étoposide en association à d'autres médicaments de chimiothérapie (voir rubrique 4.4).</p> <p>Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de Celltop chez les patients pédiatriques n'ont pas été étudiées de façon systématique.</p>
<p>4.9. Surdosage</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucun antidote spécifique n'est actuellement connu. - L'étoposide et ses métabolites ne sont pas dialysables. - Le surdosage provoque une aplasie médullaire sévère une à deux semaines après le traitement. Le traitement sera rarement symptomatique durant cette période et pourra nécessiter notamment des transfusions sanguines et des mesures de prévention des infections. 	<p>4.9. Surdosage</p> <p>Une mucite et une myélosuppression sévères ont été observées suite à l'administration de doses totales de 2,4 g/m² à 3,5 g/m² par voie intraveineuse pendant 3 jours. Des cas d'acidose métabolique et de toxicité hépatique sévère ont été décrits chez les patients qui recevaient des doses plus élevées que celles recommandées. On peut s'attendre à des toxicités similaires avec la forme orale. On ne dispose d'aucun antidote spécifique. Le traitement doit donc être symptomatique et de soutien, et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. L'étoposide et ses métabolites ne sont pas dialysables.</p>