

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 mai 2016

Date d'examen par la Commission : 11 mai 2016

doxorubicine sous forme liposomale pégylée

CAELYX 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

B/1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 560 361 9 6)

B/1 flacon de 25 ml (CIP : 34009 563 261 5 0)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

| | |
|----------------------|---|
| Code ATC | L01DB01 (doxorubicine) |
| Motif de l'examen | Réévaluation du Service Médical Rendu et l'Amélioration du Service Médical Rendu 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 9 juillet 2015 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale. |
| Liste concernée | Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indication concernée | « Caelyx est indiqué dans le traitement du sarcome de Kaposi (SK) associé au SIDA chez des patients ayant un faible taux de CD4 (< 200 lymphocytes CD4/mm ³) et présentant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues. Caelyx peut être utilisé en tant que chimiothérapie systémique de première intention, ou comme chimiothérapie de seconde intention chez des patients présentant un SK associé au SIDA dont la maladie a progressé malgré une chimiothérapie préalable, comprenant au moins deux des agents suivants : alcaloïdes de la pervenche, bléomycine et doxorubicine conventionnelle (ou autre anthracycline), ou chez des patients qui y furent intolérants. » |

| | |
|---------------------------------------|---|
| SMR | <p>Important uniquement chez les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH en immunodépression avec maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, n'atteignant pas une réponse complète sous traitement antirétroviral (ARV) adapté au profil de résistance du VIH.</p> |
| ASMR | <p>Compte tenu</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de donnée démonstrative versus la daunorubicine liposomale, - des nombreuses limites méthodologiques des études ayant évalué l'efficacité de la doxorubicine liposomale pégylée, - des profondes modifications des modalités de prise en charge thérapeutique des malades atteints de la maladie de Kaposi et de la place de la doxorubicine liposomale pégylée désormais restreinte à un stade avancé de l'infection par le VIH en immunodépression avec une maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, n'atteignant pas une réponse complète sous ARV adapté au profil de résistance du VIH, <p>l'apport thérapeutique de CAELYX ne peut être différencié de celui de la daunorubicine liposomale.</p> <p>En conséquence, CAELYX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à DAUNOXOME.</p> |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>En l'absence de données comparatives avec la daunorubicine liposomale (DAUNOXOME), l'autre anthracycline disponible et ayant l'AMM dans cette indication, CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines est recommandée, au même titre que DAUNOXOME, à la dose de 40 à 60 mg/m² toutes les deux semaines lorsqu'une anthracycline est préconisée parallèlement au traitement ARV, chez les patients immunodéprimés atteints d'une maladie de Kaposi dans de rares cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - non réponse de la maladie de Kaposi à un traitement ARV optimisé et adapté au profil de résistance du VIH, - syndrome de restauration immunitaire sévère sous traitement ARV, - maladie de Kaposi très agressive, justifiant une réduction de la masse tumorale rapide. |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM | Date initiale : 21/06/1996 Rectificatifs de l'AMM avec notamment modifications des rubriques « 4.2. Posologie », « 4.3. Contre-indications », « 4.4. Mises en garde et précautions d'emploi », « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement », « 4.8. Effets indésirables ». |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. |
| Classification ATC | 2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01D Antibiotiques L01DB Anthracyclines et substance apparentées L01DB01 Doxorubicine |

02 CONTEXTE

Dans le cadre de la réalisation des 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'Offre de Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de spécialités, dont la spécialité CAELYX, solution à diluer pour perfusion.

Le présent avis concerne l'évaluation de CAELYX dans la maladie de Kaposi chez des patients ayant un faible taux de CD4 (< 200 lymphocytes CD4/mm³) et des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues. Les autres indications de CAELYX font l'objet d'un avis séparé.

La spécialité CAELYX a été inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics par la décision du 9 août 1993 publiée au Journal Officiel du 28 août 1993. Par l'arrêté du 4 avril 2005, publié au Journal Officiel du 10 mai 2005, cette spécialité a été inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières.

Depuis la dernière évaluation de la Commission pour une extension d'indication de CAELYX (13 mai 2009), le RCP a été modifié. Les modifications sont présentées en annexe du présent avis.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Caelyx est indiqué :

- En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté.
- Dans le traitement d'un cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.
- En association avec le bortézomib pour le traitement du myélome multiple en progression chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà subi ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.
- **Dans le traitement du Sarcome de Kaposi (SK) associé au SIDA chez des patients ayant un faible taux de CD4 (< 200 lymphocytes CD4/mm³) et présentant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues. Caelyx peut être utilisé en tant que chimiothérapie systémique de première intention, ou comme chimiothérapie de seconde intention chez des patients présentant un sarcome de Kaposi associé au Sida dont la maladie a progressé malgré une chimiothérapie préalable, comprenant au moins deux des agents suivants : alcaloïdes de la pervenche, bléomycine et doxorubicine conventionnelle (ou autre anthracycline), ou chez des patients qui y furent intolérants.»**

04 POSOLOGIE

« Caelyx doit uniquement être administré sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'administration d'agents cytotoxiques.

Caelyx présente des propriétés pharmacocinétiques spécifiques et ne doit pas être remplacé par d'autres formulations de chlorhydrate de doxorubicine.

Posologie

SK associé au SIDA

Caelyx est administré par voie intraveineuse à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines. Eviter les intervalles inférieurs à 10 jours car on ne peut écarter le risque d'accumulation du médicament et de toxicité accrue. Le traitement des patients pendant deux à trois mois est recommandé afin d'obtenir une réponse thérapeutique. Poursuivre le traitement autant qu'il est nécessaire pour maintenir une réponse thérapeutique.

Pour tous les patients

Si le patient présente des symptômes ou signes précoces de réactions à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP), il convient d'interrompre immédiatement la perfusion, de donner des prémédications appropriées (antihistaminique et/ou corticoïde à action immédiate) et de recommencer à une vitesse plus faible.

Recommandations pour la modification de dose de Caelyx

En cas d'effets indésirables tels que l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP), la stomatite ou la toxicité hématologique, la dose de Caelyx peut être réduite ou retardée. Des recommandations et schémas thérapeutiques pour la modification de dose de Caelyx secondaire à ces effets indésirables sont fournis dans les tableaux 1, 2, 3 et 4 du RCP (rubrique 4.2). A noter que les grades de toxicité mentionnés dans ces tableaux sont définis selon l'échelle du National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

[...]

Patients avec une fonction hépatique altérée

Les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx déterminés chez un faible nombre de patients avec des taux de bilirubine totale élevés ne diffèrent pas de ceux des patients avec une bilirubine totale normale ; cependant, tant que plus de résultats n'ont pas été recueillis, la posologie de Caelyx chez des patients ayant une fonction hépatique altérée doit être diminuée, basé sur l'expérience

des études cliniques dans le cancer du sein et de l'ovaire : à l'initiation du traitement, si la bilirubine est entre 1,2 – 3,0 mg/dl, la première dose est diminuée de 25 %. Si la bilirubine est > 3,0 mg/dl, la première dose est diminuée de 50 %. Si le patient tolère la première dose sans augmentation de la bilirubine sérique ou des enzymes hépatiques, la dose du cycle 2 peut être augmentée au niveau de dose suivant, c'est-à-dire, si elle était réduite de 25 % pour la première dose, augmenter à une dose complète pour le cycle 2 ; si elle était réduite de 50 % pour la première dose, augmenter à 75 % de la dose complète pour le cycle 2. La posologie peut être augmentée à la dose complète pour les cycles suivants si elle est tolérée. Caelyx peut être administré chez les patients avec des métastases hépatiques et une élévation associée de la bilirubine et des enzymes hépatiques jusqu'à 4 x la limite supérieure normale. Avant l'administration de Caelyx, évaluer la fonction hépatique en utilisant des tests de laboratoire cliniques conventionnels tels qu'ASAT/ALAT, phosphatase alcaline, et bilirubine.

Patients insuffisants rénaux

La doxorubicine étant métabolisée par le foie et excrétée dans la bile, aucune modification de la posologie ne devrait être nécessaire. Les données pharmacocinétiques de population (clairance de la créatinine testée sur l'intervalle de 30 – 156 ml/min) démontrent que la clairance de Caelyx n'est pas influencée par la fonction rénale. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

Patients splénectomisés avec un SK associé au SIDA

En l'absence d'expérience clinique chez les patients qui ont été splénectomisés, le traitement par Caelyx n'est pas recommandé.

Population pédiatrique

L'expérience chez les enfants est limitée. L'utilisation de Caelyx n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées

L'analyse de population démontre que l'âge sur l'intervalle testé (21-75 ans) n'altère pas significativement les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La maladie de Kaposi, anciennement appelée sarcome de Kaposi, n'est plus considérée aujourd'hui comme un cancer. L'expression précoce est le plus souvent cutanée. C'est une maladie chronique provoquant des tumeurs souvent disséminées, au niveau de la peau et des viscères. Elle est associée à une mortalité exceptionnelle.

Si elle existe sous des formes indépendantes de l'infection par le virus du SIDA, elle se développe particulièrement chez les individus co-infectés par le VIH et l'herpès virus humain type 8 (HHV8).

La maladie de Kaposi, liée au SIDA, est volontiers plus agressive que les autres formes de sarcomes de Kaposi avec des lésions cutanées plus extensives et des atteintes muqueuses et/ou viscérales (pulmonaire ou digestive), dont le pronostic était sombre avant la mise à disposition des antirétroviraux fin des années 90. L'avènement des antirétroviraux a confirmé le caractère opportuniste de la maladie de Kaposi avec la description de la disparition des lésions après mise en route seule du traitement antirétroviral (ARV). Il s'en est suivi une très forte diminution de l'incidence au cours du SIDA. La maladie de Kaposi est de nos jours une pathologie rare, observée essentiellement chez les patients en échec de traitement anti-VIH. Des aggravations paradoxales en début de traitement ont cependant été rapportées et la maladie de Kaposi fait partie des infections opportunistes les plus fréquemment observées dans le cadre du syndrome de restauration immunitaire (IRIS).

La stratégie de prise en charge^{1,2,3} repose aujourd'hui sur :

- l'instauration d'une thérapie ARV adaptée au profil de résistance virologique, en première intention, cette seule stratégie permettant d'obtenir des rémissions complètes ou quasi complète chez un nombre important de malades ; toutefois, elle expose au risque d'IRIS pouvant provoquer une aggravation de la maladie de Kaposi.

- les traitements locaux (radiothérapie, la cryochirurgie et l'utilisation de rétinoïdes topiques), qui ont pour but de traiter des lésions entraînant une gêne fonctionnelle ou esthétique et n'ont aucune influence sur l'évolution de la maladie.

- les traitements systémiques qui font appel à la chimiothérapie ou à l'interféron. Les poly-chimiothérapies (adriamycine-vincristine-bleomycine) sont le plus souvent abandonnées en raison d'une absence de bénéfice en termes de résultat par rapport à la mono-chimiothérapie à base d'anthracycline, et d'une tolérance médiocre. L'interféron à forte dose est de moins en moins utilisé en raison de sa toxicité et est réservé aux malades ayant un taux de CD4 >250/mm³ et n'ayant pas d'antécédents de maladies opportunistes.

Les chimiothérapies ont pour objectif de :

- traiter des lésions pouvant mettre en jeu le pronostic vital notamment les localisations digestives avec risque hémorragique,
- contrôler un IRIS syndrome de restauration immunitaire sous ARV
- contrôler une maladie restant évolutive malgré 3 à 6 mois d'un traitement optimal par ARV.

Il existe un besoin chez les patients présentant ces caractéristiques et ce besoin est partiellement couvert.

¹ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. RAPPORT 2013.

² <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/sarcome-kaposi>.

³ www.sidainfoplus.fr

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | Indication | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui/non |
|---|---|--------------------------|-----------|---|----------------------------|
| DAUNOXOME (Daunorubicine liposomale) <i>Galen Limited</i> | Traitement du sarcome de Kaposi cutanéomuqueux extensif ou viscéral, chez des patients à un stade avancé de l'infection par le VIH (CDA < 200/mm ³) | 9 juil. 2014 Rééval.* | Important | Chez les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH (CDA < 200/mm ³) avec maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, n'atteignant pas une réponse complète sous ARV, DAUNOXOME n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à CAELYX. | Oui |

*Réévaluation de la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières.

La prise en charge du sarcome de Kaposi repose également sur :

- les traitements ARV (traitements de première intention),
- les traitements locaux : acide rétinoïque gel topique,
- les chimiothérapies : vinblastine (VELBE), les taxanes (paclitaxel (TAXOL) ou docetaxel et ses génériques (hors AMM)).

06.2 Autres technologies de santé

Des thérapeutiques locales adjuvantes peuvent être proposées : laser, cryothérapie, radiothérapie.

► Conclusion

La daunorubicine liposomale (DAUNOXOME) est le seul comparateur cliniquement pertinent de CAELYX disposant d'une AMM dans la Maladie de Kaposi.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|-----------------|-----------------|--|
| | OUI / NON | Périmètres (indications) |
| Allemagne | Oui | Périmètre identique à l'indication de l'AMM européenne |
| Autriche | | |
| Belgique | | |
| Espagne | | |
| Grande-Bretagne | | |
| Grèce | | |
| Hongrie | | |
| Italie | | |
| Irlande | | |
| Luxembourg | | |
| Pays-Bas | | |
| Pologne | | |
| Portugal | | |

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|----------|-----------------|--------------------------|
| | OUI / NON | Périmètres (indications) |
| Russie | Non | |
| Suisse | | |
| Danemark | | |
| Finlande | | |
| Norvège | | |
| Suède | | |

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DANS LA MALADIE DE KAPOSI

| | |
|--|--|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 19 février 1997 (Inscription collectivités) |
| Indication | Sarcome de Kaposi associé au SIDA chez des patients ayant un faible taux de CD4 (< 200 lymphocytes CD4/mm ³) et présentant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues. Caelyx peut être utilisé en tant que chimiothérapie systémique de première intention, ou comme chimiothérapie de seconde intention chez des patients présentant un SK associé au SIDA dont la maladie a progressé malgré une chimiothérapie préalable, comprenant au moins deux des agents suivants : alcaloïdes de la pervenche, bléomycine et doxorubicine conventionnelle (ou autre anthracycline), ou chez des patients qui y furent intolérants |
| SMR | Le sarcome de Kaposi est une maladie grave, responsable d'une morbidité importante et d'un préjudice esthétique et psychologique. Dans les formes évolutives (kaposi extensif ou viscéral) et chez les patients dont le taux de CD4 est inférieur à 200/mm ³ Caelyx a démontré son efficacité et une tolérance acceptable. Les seules alternatives thérapeutiques sont la polychimiothérapie cytotoxique et DAUNOXOME. La place de cette spécialité dans sa stratégie thérapeutique de cette affection est notable. |
| ASMR (libellé) | En conséquence, la spécialité CAELYX partage l'amélioration du service médical rendu de la spécialité DAUNOXOME qui est modeste (niveau III) en termes de tolérance et de commodité d'emploi par rapport à la stratégie thérapeutique actuellement préconisée. |

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

A l'appui de la demande de réévaluation, le laboratoire a fourni des données d'efficacité provenant :

- d'une revue systématique de la Cochrane évaluant d'une part l'efficacité de l'association chimiothérapie/traitement antirétroviral (ARV) par rapport au traitement ARV seul, et d'autre part l'efficacité des différentes chimiothérapies chez les patients atteints d'une maladie de Kaposi avancée ou évolutive, en fonction de leur exposition au traitement ARV;
- une étude observationnelle ayant évalué l'efficacité et la tolérance des patients atteints de la maladie de Kaposi et traités par doxorubicine liposomale pégylée.

9.1.1 Rappel des données cliniques précédemment évaluées

Pour rappel, l'efficacité et la tolérance de CAELYX dans cette indication ont été évaluées le 19 février 1997 dans huit études dont deux études de phase III randomisés en groupe parallèles : les études 30-10 et 30-11.

L'étude 30-10⁴ avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de CAELYX 20mg/m² toutes les deux semaines à celles d'une polychimiothérapie par ABV (adriamycine 20 mg/m², bléomycine 10 U/m² et vincristine 1 mg) toutes les deux semaines. Au total, 258 patients ayant pour la majorité au moins 10 lésions cutanéomuqueuses et un taux médian de lymphocytes T CD4+ de 13/μL ont été inclus et randomisés en deux groupes (n=133 dans le groupe CAELYX et n=125 dans le groupe ABV).

L'étude 30-11⁵ avait quant à elle pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de CAELYX 20mg/m² toutes les trois semaines à celles d'un traitement par BV (bléomycine 15 U/m² et vincristine 1.4 mg/m²) toutes les 3 semaines. Au total, 241 patients ayant pour la majorité au moins 10 lésions cutanéomuqueuses et un taux médian de lymphocytes T CD4+ de 30/μL ont été inclus et randomisés en deux groupes (n=121 dans le groupe CAELYX et n=120 dans le groupe BV).

Le critère de jugement principal de ces études était le taux de réponse, fondé sur les critères de modification de la réponse proposés par le *AIDS Clinical Trials Group*⁶. Dans les deux études, les taux de réponses étaient significativement en faveur de CAELYX (Tableau 1).

Tableau 1. Taux de réponses au traitement dans les études 30-10 et 30-11

| | Etude 30-10 | | Etude 30-11 | |
|---------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------|
| | Groupe CAELYX N=133 (%) | Groupe ABV N=125 (%) | Groupe CAELYX N=121 (%) | Groupe BV N=120 (%) |
| Réponse complète, n (%) | 1 (0,8) | 0 | 7 (5,8) | 1 (0,8) |
| Réponse partielle, n (%) | 60 (45,1) | 31 (24,8) | 64 (52,9) | 27 (22,5) |
| Maladie stable, n (%) | 70 (52,6) | 84 (67,2) | 46 (38,0) | 81 (67,5) |
| Progression de la maladie | 2 (1,5) | 10 (8,0) | 0 | 5 (4,2) |

En conséquence, la Commission avait conclu que : « Bien qu'il n'y ait pas d'études comparatives par rapport à la spécialité DAUNOXOME, compte tenu de la simultanéité de développement de ces deux spécialités, [...] l'efficacité et la tolérance de CAELYX et DAUNOXOME sont du même ordre. »

⁴ Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 1998;16:2445-51.

⁵ Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. J Clin Oncol* 1998;16:683-91.

⁶ Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. *AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. J Clin Oncol.* 1989;7:1201-7.

9.1.2 Nouvelles données fournies

9.1.2.1 Revue systématique de la collaboration Cochrane (2014)⁷

La revue systématique de la collaboration Cochrane publiée en 2014 avait pour objectif d'évaluer, chez les patients atteints d'une maladie de Kaposi avancée ou évolutive, d'une part l'efficacité de l'association chimiothérapie/traitement antirétroviral (ARV) par rapport au traitement ARV seul, et d'autre part l'efficacité des différentes chimiothérapies en fonction de l'exposition au traitement ARV. Cette revue a permis d'identifier au total six essais randomisés et trois études observationnelles, dont les résultats ont été publiés entre 1996 et 2012.

Parmi ces études, trois avaient pour objectif d'évaluer spécifiquement l'efficacité de la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) par rapport à d'autres alternatives ; les méthodes de ces trois études sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Méthodologie des études ayant évalué la doxorubicine liposomale pégylée, incluses dans la revue de la Cochrane.

| Etude | Cianfrocca et al. ⁸ | Cooley et al. ⁹ | Martin-Carbonero et al. ¹⁰ |
|--------------------------------------|--|---|---|
| Objectif de l'étude | Comparer l'efficacité de la DLP par versus paclitaxel, en association à un ARV | Evaluer le bénéfice clinique de la DLP sur les symptômes de la MK | Comparer l'efficacité de l'association DLP/ARV versus ARV seul |
| Date/Lieu | De 1998 à 2002 | Etats-Unis, de 1996 à 2000 | Espagne |
| Schéma | Randomisée | Randomisée, en double aveugle | Randomisée, en ouvert |
| Critères de sélection | <ul style="list-style-type: none"> Traitement ARV stable ≥14 jours Maladie de Kaposi (MK) | <ul style="list-style-type: none"> MK nécessitant une chimiothérapie systémique ≥ 5 lésions cutanéomuqueuses Œdème ou douleur sévère à modérée ou atteinte viscérale | <ul style="list-style-type: none"> MK non contrôlée (patients naïfs ou en échec de traitement ARV) ≥10 lésions cutanéomuqueuses ou une atteinte viscérale |
| Groupes de traitement | 82 patients randomisés (1:1) mais 73 patients analysables: <ul style="list-style-type: none"> DLP 20 mg/m² toutes les 3 semaines + ARV (n=37) Paclitaxel 100 mg/m² t IV toutes les 2 semaines + ARV (n=36) Randomisation stratifiée sur le stade tumoral, le taux de CD4 et la charge virale | 79 patients randomisés (3:1) : <ul style="list-style-type: none"> DLP 20 mg/m² toutes les 2 semaines, 6 cycles (n=60) Daunorubicine liposomale 40 mg/m² toutes les 2 semaines, 6 cycles (n=19) ; groupe de traitement exploratoire. | 28 patients randomisés (1 :1) : <ul style="list-style-type: none"> DLP 20 mg/m² toutes les 3 semaines + ARV (n=13) ARV seul (n=15) |
| Critère de jugement principal | Survie sans progression | Bénéfice clinique par rapport à l'état initial : amélioration ≥ 28 jours d'au moins un symptôme de la maladie | Taux de réponse à 48 semaines (analyse ITT) : non défini dans l'étude |

Les patients inclus dans ces trois études étaient en moyenne âgés de 36 à 41 ans, et étaient majoritairement des hommes. Ces patients avaient une maladie de Kaposi de stade modéré ou sévère. Près de la moitié des patients dans chaque étude avaient un taux de CD4<150/μL.

Dans l'étude de Cianfrocca et al.⁸, la médiane de survie sans progression a été de 17,5 mois dans le groupe paclitaxel et de 12,2 mois dans le groupe DLP sans différence significative entre les

⁷ Gbabe OF, Okwundu CI, Dedicoat M, et al. Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults. Cochrane Database Syst Rev 2014;9:CD003256.

⁸ Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. Cancer 2010;116:3969-77.

⁹ Cooley T, Henry D, Tonda M et al. A randomized, double-blind study of pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. Oncologist 2007;12:114-23.

¹⁰ Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. AIDS 2004;18:1737-40.

deux groupes de traitement ($p=0,66$). Parmi les critères de jugement secondaires, le taux de réponse globale a été de 56 % dans le groupe paclitaxel et de 46 % dans le groupe DLP. L'un des objectifs de cette étude était également d'évaluer la qualité de vie via un questionnaire spécifique de la maladie de Kaposi (KS Functional Assessment of HIV Quality of Life, FAHI QoL). Les données de qualité de vie étaient disponibles pour 56 patients et l'analyse n'a pas montré d'amélioration statistiquement significative du score globale du FAHI QoL sous traitement par paclitaxel ou DLP.

L'étude de Cooley et *al.*⁹ a montré un bénéfice clinique pour 48 patients sur les 60 du groupe doxorubicine (80 %) pour une durée médiane de 62 jours, parmi lesquels 22 n'ont pas observé de progression de la maladie (sur une durée médiane de 42 jours). Cette étude repose sur des stratégies thérapeutiques non conformes aux recommandations en vigueur puisqu'elle a été réalisée chez des patients ne bénéficiant pas d'un traitement ARV optimal. Malgré l'existence des deux groupes de traitement (DLP et daunorubicine), cette étude n'a pas été conçue pour comparer les deux traitements entre eux, mais selon une analyse avant-après¹¹. A titre exploratoire, un bénéfice clinique a été observé pour 12 patients sur 19 dans le groupe daunorubicine (63 %) sur une durée médiane de 55 jours, et 3 n'ont pas observé de progression de la maladie.

L'étude de Martin-Carbonero et *al.*¹⁰ a montré une réponse à 48 semaines de traitement chez 10 patients traités par DLP+ARV sur 13 avec et chez 3 patients traités par ARV seul sur 15 patients. Il est à noter que 10 patients non-répondeurs à l'ARV ont reçu de la DLP.

9.1.2.2 Etude de Lichterfeld et *al.*¹²

L'étude publiée par Lichterfeld et *al.* en 2005 est une étude observationnelle dont l'objectif était de déterminer l'efficacité et la tolérance de la doxorubicine liposomale pégylée 20 mg/m² administrée toutes les deux semaines et associée à un traitement ARV chez les patients atteints de la maladie de Kaposi. Le traitement par ARV correspondait à la prise de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse associé à un ou deux inhibiteurs de protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Cette étude a inclus 54 patients ayant pour 40 % d'entre eux reçu un traitement ARV plus de 6 mois auparavant. Seuls 55 % des patients avaient initié un traitement ARV dans les 4 semaines précédentes. Environ la moitié des patients avaient une maladie de Kaposi de stade T0 et l'autre moitié de stade T1.

Après avoir reçu en médiane 14 cycles de traitement, 81,5 % des patients ont obtenu une réponse au traitement avec respectivement 55 % et 26 % de patients ayant obtenu une réponse partielle ou complète.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues de la littérature

Des données de tolérance sont disponibles dans les études fournies par le laboratoire.

Dans l'étude de Cianfrocca et *al.*⁸, 44 patients ont été exposés à la DLP et 38 patients au paclitaxel. L'incidence des événements indésirables de grade 3 ou 4 était de 84 % dans le groupe paclitaxel et de 66 % dans le groupe DLP, dont des neutropénies (58 % versus 41 % respectivement) et des lymphopénies (34 % versus 27 %). Les événements indésirables de grade 1 ou 2 les plus fréquents ont été une alopecie (58 % dans le groupe paclitaxel versus 11 % dans le

¹¹ Il est à noter que cette étude a déjà fait l'objet d'une évaluation lors de la réévaluation de la spécialité DAUNOXOME. Voir avis de la Commission de la Transparence du 9 juillet 2014.

¹² Lichterfeld M, Qurishi N, Hoffmann C et al. Treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma with pegylated liposomal doxorubicin and HAART simultaneously induces effective tumor remission and CD4+ T cell recovery. *Infection* 2005;33:140-7.

groupe DLP) et une neuropathie sensitive (26 % versus 9 %). Les taux d'infection ont été comparables entre les groupes.

Dans l'étude de Cooley et *al.*⁹, 60 patients ont été exposés à la DLP et 19 patients à la daunorubicine liposomale. Le traitement a été modifié ou interrompu en raison d'événements indésirables pour 68 % des patients traités par DLP et 63 % des patients traités par daunorubicine liposomale, principalement pour des événements indésirables d'ordre hématologique. L'incidence de survenue d'une neutropénie de grade 3 ou 4 a été de 27 % dans le groupe DLP soit 16 patients sur 60 et a concerné 2 patients sur les 19 traités par daunorubicine liposomale. Cinq patients sur les 60 traités par DLP ont rapporté un syndrome pied-main, qui n'a pas été observé parmi les 19 patients traités par daunorubicine liposomale.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a été surveillée chez environ 60 % des patients de chaque groupe, avec une médiane de FEVG à 60 % à l'inclusion ; en fin de traitement, celle-ci a été de 58 % dans le groupe DLP et 60 % dans le groupe daunorubicine liposomale.

Dans l'étude de Lichterfeld et *al.*¹², 54 patients traités par DLP et ARV ont été suivis, parmi lesquels 24 ont eu une leucopénie (44 %), de grade 3 ou 4 pour 12 de ces patients. Douze patients ont eu une hépatotoxicité (22 %) qui était de grade 3 pour l'un des patients. Entre 15 et 16 % des patients ont eu une anémie et/ou une thrombopénie. Une polyneuropathie a été rapportée chez 13 % des patients (dont une de grade 3). Des réactions de cardiotoxicité de grade I ont été observées chez 4 patients.

9.2.2 Données issues des PSUR et modifications du RCP

Le laboratoire a fourni les données du PSUR couvrant la période du 21/10/2010 au 20/10/2011¹³.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées. Il a notamment été ajouté, dans les rubriques « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi » et « 4.8 Effets indésirables » du RCP, de très rares cas de cancers secondaires de la cavité buccale chez les patients traités par CAELYX sur une période de plus d'un an ou ayant reçu une dose cumulée supérieure à 720 mg/m² (rectificatif d'AMM du 11/09/2014).

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Aucune donnée d'utilisation ou de prescription n'est disponible.

09.4 Résumé & discussion

Dans le cadre de la réévaluation du SMR et de l'ASMR de CAELYX dans la maladie de Kaposi chez des patients ayant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues, les données disponibles sont issues d'une revue systématique de la Cochrane ainsi que d'une étude observationnelle.

La revue systématique de la collaboration Cochrane de 2014 a permis d'identifier trois études randomisées comparatives ayant évalué spécifiquement l'efficacité et la tolérance de la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) :

- l'analyse de la survie sans progression, dans l'étude de Cianfrocca et *al.* dont le comparateur était le paclitaxel, n'a pas montré de différence entre les groupes de traitement, avec une médiane de survie sans progression de 12,2 mois dans le groupe DLP 20 mg/m² toutes les 3 semaines (n=37) et de 17,5 mois dans le groupe paclitaxel 100 mg/m² toutes les deux semaines (n=36). Le

¹³ Le PSUR couvrant la période du 21/10/2011 au 20/10/2015 n'est pas disponible au moment du dépôt du dossier.

taux de réponse a été de 56 % dans le groupe paclitaxel et de 46 % dans le groupe DLP. Aucune différence sur le score de qualité de vie n'a été mise en évidence entre les groupes. L'ensemble des patients recevaient un traitement ARV en association aux traitements de l'étude.

- le bénéfice clinique d'un traitement par DLP a concerné 80 % des patients de l'étude de Cooley et *al.* pour une médiane de suivi de 62 jours, soit 48 patients sur 60, parmi lesquels 22 n'ont pas observé de progression de la maladie (sur une durée médiane de 42 jours). Cette étude repose sur des stratégies thérapeutiques non conformes aux recommandations en vigueur puisqu'elle a été réalisée chez des patients ne bénéficiant pas d'un traitement ARV optimal. Malgré l'existence des deux groupes de traitement (DLP et daunorubicine liposomale), cette étude n'a pas été conçue pour comparer les deux traitements entre eux.

- la réponse au traitement par DLP et traitement antirétroviral (ARV) à 48 semaines a été évaluée dans l'étude de Martin-Carbonero et *al.* par rapport à un traitement ARV seul et sur un très faible nombre de patients (n=28), ne permettant de considérer cette étude qu'à titre exploratoire : 10 patients traités par DLP+ARV sur 13 ont obtenu une réponse versus 3 patients traités par ARV seul sur 15 patients. Il est à noter que 10 patients non-répondeurs à l'ARV ont reçu de la DLP.

L'étude de Lichterfeld et *al.* est une étude observationnelle qui a montré chez des patients traités par DLP et ARV une réponse au traitement pour 82 % d'entre eux (soit 45 patients), après avoir reçu une médiane de 14 cycles ; la réponse était partielle pour 55 % des patients et complète pour 26 % d'entre eux.

En termes de tolérance, les principaux effets toxiques observés sous DLP dans cette indication ont été d'ordre hématologique (leucopénie, neutropénie), digestive (nausée/vomissement, stomatite), cutanée (érythro-dysesthésies palmo-plantaires) et d'ordre général (asthénie).

Les études fournies pour cette réévaluation souffrent de nombreuses limites méthodologiques, liées en particulier aux schémas d'étude. Les publications fournies ne permettent pas de vérifier la comparabilité des traitements ARV associés à la chimiothérapie entre les groupes, ni de savoir si ceux-ci étaient optimaux et adaptés au profil de résistance virologique ; l'absence d'optimisation du traitement ARV avant l'instauration de la chimiothérapie peut notamment aboutir une surestimation de l'effet de celle-ci et la validité des résultats de comparaison peut être remise en cause face à la non comparabilité des traitements ARV entre les groupes. Des incertitudes demeurent également quant aux critères utilisés pour définir les réponses au traitement et sur l'homogénéité de ces définitions entre les études. De plus, le faible nombre de patients inclus, bien que lié à la rareté de la pathologie, est une autre limite à la validité et la transposabilité des résultats. Enfin, la Commission regrette l'absence de données de comparaison avec le comparateur pertinent ayant l'AMM dans cette indication (daunorubicine liposomale).

09.5 Programme d'études

Le laboratoire n'a indiqué aucune étude en cours ou à venir dans son dossier.

La stratégie de prise en charge^{14,15,16} repose aujourd'hui sur :

- l'instauration d'une thérapie ARV adaptée au profil de résistance virologique, en première intention, cette seule stratégie permettant d'obtenir des rémissions complètes ou quasi complète chez un nombre important de malades ; toutefois, elle expose au risque d'IRIS pouvant provoquer une aggravation de la maladie de Kaposi.
- les traitements locaux (radiothérapie, la cryochirurgie et l'utilisation de rétinoïdes topiques), qui ont pour but de traiter des lésions entraînant une gêne fonctionnelle ou esthétique et n'ont aucune influence sur l'évolution de la maladie.
- les traitements systémiques qui font appel à la chimiothérapie ou à l'interféron. Les poly-chimiothérapies (adriamycine-vincristine-bleomycine) sont le plus souvent abandonnées en raison d'une absence de bénéfice en termes de résultat par rapport à la mono-chimiothérapie à base d'anthracycline, et d'une tolérance médiocre. L'interféron à forte dose est de moins en moins utilisé en raison de sa toxicité et est réservé aux malades ayant un taux de CD4 >250/mm³ et n'ayant pas d'antécédents de maladies opportunistes.

La décision d'une chimiothérapie est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, dans l'objectif de :

- traiter des lésions pouvant mettre en jeu le pronostic vital notamment les localisations digestives avec risque hémorragique,
- contrôler un IRIS syndrome de restauration immunitaire sous ARV,
- contrôler la maladie de Kaposi restant évolutive malgré 3 à 6 mois d'un traitement optimal par ARV adapté au profil de résistance virologique.

En l'absence de données comparatives avec la daunorubicine liposomale (DAUNOXOME), l'autre anthracycline disponible et ayant l'AMM dans cette indication, CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines est recommandée, au même titre que DAUNOXOME, à la dose de 40 à 60 mg/m² toutes les deux semaines lorsqu'une anthracycline est préconisée parallèlement au traitement ARV, chez les patients immunodéprimés atteints d'une maladie de Kaposi dans de rares cas de :

- non réponse de la maladie de Kaposi à un traitement ARV optimisé et adapté au profil de résistance du VIH,
- syndrome de restauration immunitaire sévère sous traitement ARV,
- maladie de Kaposi très agressive, justifiant une réduction de la masse tumorale rapide.

¹⁴ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. RAPPORT 2013.

¹⁵ <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/sarcome-kaposi>.

¹⁶ www.sidainfoplus.fr

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

011.1 Service Médical Rendu

► La maladie de Kaposi est responsable d'une morbidité importante et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

► CAELYX est un traitement à visée curative.

► Dans la prise en charge de la maladie de Kaposi, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des traitements ARV à dose optimale qui permettent d'obtenir une réponse complète chez la grande majorité des patients en 6 à 12 mois. Chez les rares patients n'atteignant pas une réponse complète sous ARV, c'est-à-dire présentant des lésions cutanées étendues ou viscérales, le rapport efficacité/effet indésirables de CAELYX est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment la daunorubicine (DAUNOXOME), une autre anthracycline indiquée dans le traitement de la maladie de Kaposi.

► En l'absence de données comparatives versus daunorubicine liposomale (DAUNOXOME), l'autre anthracycline disponible et ayant l'AMM dans cette indication, CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines est recommandé au même titre que DAUNOXOME à la dose de 40 à 60 mg/m² toutes les deux semaines lorsqu'une anthracycline est préconisée parallèlement au traitement ARV, chez les patients immunodéprimés atteints d'une maladie de Kaposi dans de rares cas de :

- non réponse de la maladie de Kaposi à un traitement ARV optimisé et adapté au profil de résistance du VIH,
- syndrome de restauration immunitaire sévère sous traitement ARV,
- maladie de Kaposi très agressive, justifiant une réduction de la masse tumorale rapide.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le poids de l'infection VIH est important. Celle représentée par la maladie de Kaposi et plus particulièrement par les malades n'ayant pas atteint une réponse complète sous ARV est faible, en raison des faibles effectifs de patients concernés.

Le besoin dans la maladie de Kaposi est déjà couvert par les traitements ARV. Chez les rares patients n'atteignant pas une réponse complète sous ARV, le besoin n'est pas couvert.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie pour la spécialité CAELYX.

Du fait notamment de la rareté des cas nécessitant un traitement par anthracyclines, CAELYX n'est pas susceptible d'avoir d'impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CAELYX est important uniquement chez les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH en immunodépression avec maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, n'atteignant pas une réponse complète sous traitement antirétroviral optimisé et adapté au profil de résistance du VIH.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu

- de l'absence de donnée démonstrative versus la daunorubicine liposomale,
- des nombreuses limites méthodologiques des études ayant évalué l'efficacité de la doxorubicine liposomale pégylée,
- des profondes modifications des modalités de prise en charge thérapeutique des malades atteints de la maladie de Kaposi et de la place de la doxorubicine liposomale pégylée désormais restreinte à un stade avancé de l'infection par le VIH en immunodépression avec une maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, n'atteignant pas une réponse complète sous ARV adapté au profil de résistance du VIH,

l'apport thérapeutique de CAELYX ne peut être différencié de celui de la daunorubicine liposomale.

En conséquence, CAELYX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à DAUNOXOME.

011.3 Population cible

La population cible de CAELYX correspond aux patients avec une maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, à un stade avancée de l'infection par le VIH (CD4+ < 200/mm³).

Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

En termes d'incidence annuelle, le sarcome de Kaposi est estimé à 1,1 pour 1 000 personnes-années en 2011¹⁷. La population VIH est estimée à environ 150 000.

D'après avis d'expert, la proportion des patients qui sont candidats à une chimiothérapie cystostatique représente environ 50% des cas.

Sur ces bases la population cible de CAELYX serait au maximum de 90 patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement chez les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH en immunodépression avec maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, n'atteignant pas une réponse complète sous traitement antirétroviral optimisé et adapté au profil de résistance du VIH.

¹⁷ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. RAPPORT 2013.

ANNEXE

Tableau comparatif des modifications du RCP de CAELYX

| Rubriques du RCP | RCP en vigueur en mai 2009 | RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009 |
|---|---|--|
| <p>4.2 Posologies et mode d'administration</p> | <p>Caelyx doit uniquement être administré sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'administration d'agents cytotoxiques.</p> <p>Caelyx présente des propriétés pharmacocinétiques spécifiques et ne doit pas être remplacé par d'autres formulations de chlorhydrate de doxorubicine.</p> <p><u>Cancer du sein/Cancer de l'ovaire</u></p> <p>Caelyx est administré par voie intraveineuse à la dose de 50 mg/m² une fois toutes les 4 semaines tant qu'il n'y a pas de progression de la maladie et que le traitement est bien toléré par le patient.</p> <p><u>Myélome multiple</u></p> <p>Caelyx est administré à 30 mg/m² au 4^{ème} jour du traitement, lors d'un cycle de 3 semaines par bortézomib, en perfusion de 1 heure administrée immédiatement après la perfusion de bortézomib. Le traitement par bortézomib consiste en une dose de 1,3 mg/m² à J1, J4, J8 et J11 toutes les 3 semaines. L'administration doit être répétée aussi longtemps que les patients présentent une réponse satisfaisante et une bonne tolérance au traitement. L'administration à J4 des deux produits peut être retardée jusqu'à 48 heures si médicalement nécessaire. Les doses de bortézomib devront être espacées d'au moins 72 heures.</p> <p>Pour des doses < 90 mg : diluer Caelyx dans 250 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion. Pour des doses ≥ 90 mg : diluer Caelyx dans 500 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion.</p> | <p>Caelyx doit uniquement être administré sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'administration d'agents cytotoxiques.</p> <p>Caelyx présente des propriétés pharmacocinétiques spécifiques et ne doit pas être remplacé par d'autres formulations de chlorhydrate de doxorubicine.</p> <p><u>Posologie</u> <u>Cancer du sein/Cancer de l'ovaire</u></p> <p>Caelyx est administré par voie intraveineuse à la dose de 50 mg/m² une fois toutes les 4 semaines tant qu'il n'y a pas de progression de la maladie et que le traitement est bien toléré par le patient.</p> <p><u>Myélome multiple</u></p> <p>Caelyx est administré à 30 mg/m² au 4^{ème} jour du traitement, lors d'un cycle de 3 semaines par bortézomib, en perfusion de 1 heure administrée immédiatement après la perfusion de bortézomib. Le traitement par bortézomib consiste en une dose de 1,3 mg/m² à J1, J4, J8 et J11 toutes les 3 semaines. L'administration doit être répétée aussi longtemps que les patients présentent une réponse satisfaisante et une bonne tolérance au traitement. L'administration à J4 des deux produits peut être retardée jusqu'à 48 heures si médicalement nécessaire. Les doses de bortézomib devront être espacées d'au moins 72 heures.</p> <p>Pour des doses < 90 mg : diluer Caelyx dans 250 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion. Pour des doses ≥ 90 mg : diluer Caelyx dans 500 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion.</p> |

| Rubriques du RCP | RCP en vigueur en mai 2009 | RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009 |
|------------------|---|---|
| | <p>Afin de minimiser le risque de réactions à la perfusion, la dose initiale est administrée à une vitesse inférieure à 1 mg/minute. Si aucune réaction à la perfusion n'est observée, les perfusions ultérieures de Caelyx peuvent être administrées sur une période de 60 minutes.</p> <p>Chez les patients présentant une réaction à la perfusion, le schéma de perfusion doit être modifié de la façon suivante : 5 % de la dose totale doit être perfusée lentement pendant les 15 premières minutes. Si la perfusion est tolérée sans réaction, la vitesse de perfusion peut alors être doublée pour les 15 minutes suivantes. Si elle est bien tolérée, la perfusion de la quantité restante peut être alors poursuivie pendant les 60 minutes suivantes, soit une durée totale de perfusion de 90 minutes.</p> <p><u>SK associé au SIDA</u> Caelyx est administré par voie intraveineuse à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines. Eviter les intervalles inférieurs à 10 jours car on ne peut écarter le risque d'accumulation du médicament et de toxicité accrue. Le traitement des patients pendant deux à trois mois est recommandé afin d'obtenir une réponse thérapeutique. Poursuivre le traitement autant qu'il est nécessaire pour maintenir une réponse thérapeutique.</p> <p>La dose de Caelyx est diluée dans 250 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion et administrée en perfusion intraveineuse sur 30 minutes.</p> <p><u>Pour tous les patients</u> Si le patient présente des symptômes ou signes précoces de réactions à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8), interrompre immédiatement la perfusion, donner des prémédications appropriées (antihistaminique et/ou corticoïde à action immédiate) et recommencer à une vitesse plus faible.</p> | <p>Afin de minimiser le risque de réactions à la perfusion, la dose initiale est administrée à une vitesse inférieure à 1 mg/minute. Si aucune réaction à la perfusion n'est observée, les perfusions ultérieures de Caelyx peuvent être administrées sur une période de 60 minutes.</p> <p>Chez les patients présentant une réaction à la perfusion, le schéma de perfusion doit être modifié de la façon suivante : 5 % de la dose totale doit être perfusée lentement pendant les 15 premières minutes. Si la perfusion est tolérée sans réaction, la vitesse de perfusion peut alors être doublée pour les 15 minutes suivantes. Si elle est bien tolérée, la perfusion de la quantité restante peut être alors poursuivie pendant les 60 minutes suivantes, soit une durée totale de perfusion de 90 minutes.</p> <p><u>SK associé au SIDA</u> Caelyx est administré par voie intraveineuse à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines. Eviter les intervalles inférieurs à 10 jours car on ne peut écarter le risque d'accumulation du médicament et de toxicité accrue. Le traitement des patients pendant deux à trois mois est recommandé afin d'obtenir une réponse thérapeutique. Poursuivre le traitement autant qu'il est nécessaire pour maintenir une réponse thérapeutique.</p> <p>La dose de Caelyx est diluée dans 250 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion et administrée en perfusion intraveineuse sur 30 minutes.</p> <p><u>Pour tous les patients</u> Si le patient présente des symptômes ou signes précoces de réactions à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8), interrompre immédiatement la perfusion, donner des prémédications appropriées (antihistaminique et/ou corticoïde à action immédiate) et recommencer à une vitesse plus faible.</p> |

| Rubriques du RCP | RCP en vigueur en mai 2009 | RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009 |
|------------------|---|---|
| | <p>Ne jamais administrer Caelyx sous forme de bolus ou de solution non diluée. Il est recommandé de brancher en Y la perfusion de Caelyx sur une perfusion intraveineuse de glucose à 5 % (50 mg/ml) afin d'obtenir une meilleure dilution et de minimiser le risque de thrombose et d'extravasation. La perfusion peut être faite par une veine périphérique. Ne pas utiliser de filtres en ligne. Caelyx ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire (voir rubrique 6.6).</p> <p>Pour prendre en charge les effets indésirables tels que l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP), la stomatite ou la toxicité hématologique, la dose peut être réduite ou retardée. Des recommandations pour la modification de dose de Caelyx secondaire à ces effets indésirables sont fournies dans les tableaux ci-dessous. Les grades de toxicité dans ces tableaux est définis selon l'échelle du National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).</p> <p>[...] <u>Patients avec une fonction hépatique altérée</u> [...]</p> <p><u>Patients insuffisants rénaux</u> [...]</p> <p><u>Patients avec un SK-SIDA splénectomisés</u> En l'absence d'expérience clinique chez les patients qui ont été splénectomisés, le traitement par Caelyx n'est pas recommandé.</p> <p><u>Enfants</u> : L'expérience chez les enfants est limitée. L'utilisation de Caelyx n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.</p> <p><u>Patients âgés</u> : L'analyse de population démontre que l'âge sur l'intervalle testé (21 – 75 ans) n'altère pas significativement les</p> | <p>Ne jamais administrer Caelyx sous forme de bolus ou de solution non diluée. Il est recommandé de brancher en Y la perfusion de Caelyx sur une perfusion intraveineuse de glucose à 5 % (50 mg/ml) afin d'obtenir une meilleure dilution et de minimiser le risque de thrombose et d'extravasation. La perfusion peut être faite par une veine périphérique. Ne pas utiliser de filtres en ligne. Caelyx ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire (voir rubrique 6.6).</p> <p><u>Recommandations pour la modification de dose de Caelyx</u></p> <p>Pour prendre en charge les effets indésirables tels que l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP), la stomatite ou la toxicité hématologique, la dose peut être réduite ou retardée. Des recommandations pour la modification de dose de Caelyx secondaire à ces effets indésirables sont fournies dans les tableaux ci-dessous. Les grades de toxicité dans ces tableaux est <u>sont</u> définis selon l'échelle du National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).</p> <p>[...] <u>Patients avec une fonction hépatique altérée</u> [...]</p> <p><u>Patients insuffisants rénaux</u> [...]</p> <p><u>Patients splénectomisés avec un SK- associé au SIDA splénectomisés</u> En l'absence d'expérience clinique chez les patients qui ont été splénectomisés, le traitement par Caelyx n'est pas recommandé.</p> <p><u>Enfants</u> <u>Population pédiatrique</u> L'expérience chez les enfants est limitée. L'utilisation de Caelyx n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.</p> <p><u>Patients Personnes âgées</u> ÷</p> |

| Rubriques du RCP | RCP en vigueur en mai 2009 | RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009 |
|------------------|--|--|
| | paramètres pharmacocinétiques de Caelyx. | <p><u>L'analyse de population démontre que l'âge sur l'intervalle testé (21 – 75 ans) n'altère pas significativement les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx.</u></p> <p><u>Mode d'administration</u> Caelyx est administré par perfusion intraveineuse. Pour toute instruction supplémentaire concernant la préparation et les précautions particulières lors de la manipulation, voir rubrique 6.6.</p> <p><u>Ne jamais administrer Caelyx sous forme de bolus ou de solution non diluée. Il est recommandé de brancher en Y la perfusion de Caelyx sur une perfusion intraveineuse de glucose à 5 % (50 mg/ml) afin d'obtenir une meilleure dilution et de minimiser le risque de thrombose et d'extravasation. La perfusion peut être faite par une veine périphérique. Ne pas utiliser de filtres en ligne. Caelyx ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire (voir rubrique 6.6).</u></p> <p><u>Pour des doses < 90 mg : diluer Caelyx dans 250 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion.</u> <u>Pour des doses ≥ 90 mg : diluer Caelyx dans 500 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion.</u></p> <p><u>Cancer du sein/Cancer de l'ovaire/Myélome multiple</u> <u>Afin de minimiser le risque de réactions à la perfusion, la dose initiale est administrée à une vitesse inférieure à 1 mg/minute. Si aucune réaction à la perfusion n'est observée, les perfusions ultérieures de Caelyx peuvent être administrées sur une période de 60 minutes.</u></p> <p><u>Chez les patients présentant une réaction à la perfusion, le schéma de perfusion doit être modifié de la façon suivante : 5 % de la dose totale doit être perfusée lentement pendant les 15 premières minutes. Si la perfusion est tolérée sans réaction, la vitesse de perfusion peut alors être doublée pour les 15 minutes suivantes. Si elle est bien tolérée, la perfusion de la quantité restante peut être alors poursuivie pendant les 60 minutes suivantes, soit une durée totale de perfusion de</u></p> |

| Rubriques du RCP | RCP en vigueur en mai 2009 | RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009 |
|--|---|---|
| | | <p><u>90 minutes.</u></p> <p><u>SK associé au SIDA</u> La dose de Caelyx est diluée dans 250 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion et administrée en perfusion intraveineuse sur 30 minutes.</p> |
| <p>4.3 Contre-indications</p> | <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.</p> <p>Caelyx ne doit pas être utilisé pour traiter le sarcome de Kaposi associé au SIDA qui pourrait être traité efficacement par un traitement local ou systémique par l'interféron alpha.</p> | <p>Hypersensibilité <u>à la substance au principe active</u> ou à l'un des excipients <u>mentionnés à la rubrique 6.1.</u></p> <p>Caelyx ne doit pas être utilisé pour traiter le <u>sarcome de Kaposi SK</u> associé au SIDA qui pourrait être traité efficacement par un traitement local ou systémique par l'interféron alpha.</p> |
| <p>4.4 Mises en garde et précautions d'emploi</p> | <p><u>Toxicité cardiaque</u> [...]</p> <p><u>Myélosuppression</u> [...]</p> <p>Comme avec d'autres agents anticancéreux altérant l'ADN, des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes ont été observés après traitement combiné incluant la doxorubicine. En conséquence, tout patient traité par de la doxorubicine devrait faire l'objet d'un suivi hématologique.</p> <p>Compte tenu des différences entre le profil pharmacocinétique et les schémas de doses, l'utilisation du Caelyx ne doit pas être interchangeable avec d'autres formulations à base de chlorhydrate de doxorubicine</p> | <p>Compte tenu des différences entre le profil pharmacocinétique et les schémas de doses, Caelyx ne doit pas être <u>remplacé par d'autres formulations à base de chlorhydrate de doxorubicine.</u></p> <p><u>Toxicité cardiaque</u> [...]</p> <p><u>Myélosuppression</u> [...]</p> <p><u>Hémopathies malignes secondaires</u> Comme avec d'autres agents anticancéreux altérant l'ADN, des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes ont été observés après traitement combiné incluant la doxorubicine. En conséquence, tout patient traité par de la doxorubicine devrait faire l'objet d'un suivi hématologique.</p> <p><u>Compte tenu des différences entre le profil pharmacocinétique et les schémas de doses, l'utilisation du Caelyx ne doit pas être interchangeable avec d'autres formulations à base de chlorhydrate de doxorubicine.</u></p> |

| Rubriques du RCP | RCP en vigueur en mai 2009 | RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009 |
|---|---|--|
| | <p><u>Réactions liées à la perfusion</u></p> <p>Des réactions sérieuses et affectant parfois le pronostic vital liées à la perfusion, caractérisées par des réactions de type allergique ou anaphylactique, avec des symptômes tels que asthme, bouffée de chaleur, rash avec urticaire, douleur thoracique, fièvre, hypertension, tachycardie, prurit, sueurs, souffle court, œdème de la face, frissons, douleur dorsale, oppression thoracique et de la gorge et/ou hypotension pouvant survenir dans les minutes qui suivent le début de la perfusion de Caelyx. Des convulsions liées aux réactions à la perfusion ont été très rarement observées (voir rubrique 4.8). Un arrêt temporaire de la perfusion sans traitement additionnel résout habituellement ces symptômes. Cependant, les médicaments traitant ces symptômes (e.g. anti-histaminiques, corticoïdes, adrénaline et anticonvulsivants), ainsi qu'un équipement d'urgence doivent être disponibles pour une utilisation immédiate. Chez la plupart des patients le traitement peut être poursuivi après la disparition de tous les symptômes, sans réapparition. Les réactions liées à la perfusion réapparaissent rarement après le premier cycle de traitement. Afin de minimiser le risque de réactions liées à la perfusion, la dose initiale doit être administrée à une vitesse inférieure ou égale à 1 mg/minute (voir rubrique 4.2).</p> <p>[...]</p> | <p><u>Tumeurs secondaires de la cavité buccale</u> De très rares cas de cancers secondaires de la cavité buccale ont été observés chez les patients exposés à Caelyx durant une longue période (supérieure à un an) ou ayant reçu une dose cumulée de Caelyx supérieure à 720 mg/m². Des cas de cancers secondaires de la cavité buccale ont été diagnostiqués à la fois en cours de traitement par Caelyx et jusqu'à 6 ans après la dernière dose. Les patients doivent être examinés à intervalles réguliers à la recherche d'ulcération de la cavité buccale ou de toute gêne buccale qui pourrait indiquer un cancer secondaire de la cavité buccale.</p> <p><u>Réactions liées à la perfusion</u></p> <p>Des réactions sérieuses et affectant<u>engageant</u> parfois le pronostic vital liées à la perfusion, caractérisées par des réactions de type allergique ou anaphylactiqueoïde, avec des symptômes tels que asthme, bouffée de chaleur, rash avec urticaire<u>eripien</u>, douleur thoracique, fièvre, hypertension, tachycardie, prurit, sueurs, souffle court, œdème de la face, frissons, douleur dorsale, oppression thoracique et de la gorge et/ou hypotension pouvant survenir dans les minutes qui suivent le début de la perfusion de Caelyx. Des convulsions liées aux réactions à la perfusion ont été très rarement observées (voir rubrique 4.8). Un arrêt temporaire de la perfusion sans traitement additionnel résout habituellement ces symptômes. Cependant, les médicaments traitant ces symptômes (e.g.<u>par exemple</u> anti-histaminiques, corticoïdes, adrénaline et anticonvulsivants), ainsi qu'un équipement d'urgence doivent être disponibles pour une utilisation immédiate. Chez la plupart des patients le traitement peut être poursuivi après la disparition de tous les symptômes, sans réapparition. Les réactions liées à la perfusion réapparaissent rarement après le premier cycle de traitement. Afin de minimiser le risque de réactions liées à la perfusion, la dose initiale doit être administrée à une vitesse inférieure ou égale à 1 mg/minute (voir rubrique 4.2).</p> <p>[...]</p> |
| 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement | <u>Grossesse</u> | <u>Grossesse</u> |

| Rubriques du RCP | RCP en vigueur en mai 2009 | RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|--|---|---------------------|--|--|---------------|--|--------------------|---------------------|--|--------------------------------|--|--|--|---------------|--|--------------------|---------------------|--|---------|--|--|
| | <p>Le chlorhydrate de doxorubicine est susceptible d'être à l'origine de malformations graves pour l'enfant lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Par conséquent, Caelyx ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue.</p> <p>Les femmes doivent éviter une grossesse si elles, ou leur partenaire, sont traitées par Caelyx et dans les six mois suivant la fin du traitement par Caelyx (voir rubrique 5.3).</p> <p><u>Allaitement</u> On ne dispose pas de données sur l'excrétion de Caelyx dans le lait maternel. Du fait que de nombreux médicaments, comprenant les anthracyclines, sont excrétés dans le lait maternel, et en raison de la potentialité d'effets indésirables sérieux chez l'enfant allaité, les femmes doivent donc interrompre l'allaitement avant de débiter le traitement par Caelyx. Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter le risque de transmission postnatale du VIH.</p> | <p>Le chlorhydrate de doxorubicine est susceptible d'être à l'origine de malformations graves pour l'enfant lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Par conséquent, Caelyx ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue.</p> <p><u>Femmes en âge de procréer</u> Les femmes <u>en âge de procréer</u> doivent éviter une grossesse si elles, ou leur partenaire, sont traitées par Caelyx et dans les six mois suivant la fin du traitement par Caelyx (voir rubrique 5.3).</p> <p><u>Allaitement</u> On ne dispose pas de données sur l'excrétion de Caelyx dans le lait maternel. Du fait que de nombreux médicaments, comprenant les anthracyclines, sont excrétés dans le lait maternel, et en raison de la potentialité d'effets indésirables sérieux chez l'enfant allaité, les femmes doivent donc interrompre l'allaitement avant de débiter le traitement par Caelyx. Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter le risque de transmission postnatale du VIH.</p> <p><u>Fertilité</u> <u>L'effet du chlorhydrate de doxorubicine sur la fertilité humaine n'a pas été évalué (voir rubrique 5.3).</u></p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.8 Effets indésirables | <p>[...] <u>Cancer du sein</u> [...] <u>Cancer de l'ovaire</u> [...]</p> <table border="1" data-bbox="524 1214 1249 1430"> <thead> <tr> <th colspan="4">Affections gastro-intestinales</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Très fréquent</td> <td>Constipation, diarrhée, nausée, stomatite, vomissement</td> <td>Nausée, stomatite,</td> <td>Ulcération buccale,</td> </tr> </tbody> </table> | Affections gastro-intestinales | | | | Très fréquent | Constipation, diarrhée, nausée, stomatite, vomissement | Nausée, stomatite, | Ulcération buccale, | <p><u>Résumé du profil de sécurité</u> [...] <u>Cancer du sein</u> [...] <u>Cancer de l'ovaire</u> [...]</p> <table border="1" data-bbox="1276 1214 2076 1430"> <thead> <tr> <th colspan="4">Affections gastro-intestinales</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Très fréquent</td> <td>Constipation, diarrhée, nausée, stomatite, vomissement</td> <td>Nausée, stomatite,</td> <td>Ulcération buccale,</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Douleur</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | Affections gastro-intestinales | | | | Très fréquent | Constipation, diarrhée, nausée, stomatite, vomissement | Nausée, stomatite, | Ulcération buccale, | | Douleur | | |
| Affections gastro-intestinales | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Très fréquent | Constipation, diarrhée, nausée, stomatite, vomissement | Nausée, stomatite, | Ulcération buccale, | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Affections gastro-intestinales | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Très fréquent | Constipation, diarrhée, nausée, stomatite, vomissement | Nausée, stomatite, | Ulcération buccale, | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Douleur | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Rubriques du RCP | RCP en vigueur en mai 2009 | | | | RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------------------------------|---|---|---|--|---|---|---|-----------------------------------|--|----------|-----------------|--|--|---------------|---------------------------------|----------|--------------|---|--|----------|----------|----------------------------------|--|--------------|-----------|--------------------------------------|--|----------|--------------------------|--------------|-------------|-----------------------------|--|
| | Fréquent | Douleur abdominale, dyspepsie, ulcération buccale | vomissement, douleur abdominale, diarrhée | œsophagite, nausée et vomissement, gastrite, dysphagie, bouche sèche, flatulence, gingivite, perversion du goût | Fréquent | abdominale, dyspepsie, ulcération buccale | vomissement, douleur abdominale, diarrhée | œsophagite, nausée et vomissement, gastrite, dysphagie, bouche sèche, flatulence, gingivite, altération perversi œ du goût | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>[...] <u>Myélome multiple</u> [...]</p> <p><u>SK-SIDA</u> [...] Les effets indésirables observés chez les patients avec SK-SIDA selon les catégories de fréquence CIOMS III (Très fréquent (> 1/10) ; Fréquent (> 1/100, < 1/10) ; Peu fréquent (> 1/1.000, < 1/100)) sont tels que :</p> <p>Infections et infestations : Fréquent : candidose orale</p> <p>Affections hématologiques et du système lymphatique : Très fréquent : neutropénie, anémie, leucopénie Fréquent : thrombocytopénie</p> <p>Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : anorexie</p> <p>Affections psychiatriques : Peu fréquent: confusion</p> | Peu fréquent | Constipation, dyspepsie, ulcération buccale | | | Peu fréquent | Constipation, dyspepsie, ulcération buccale | | <p>[...] <u>Myélome multiple</u> [...]</p> <p><u>SK- associé au SIDA-</u> [...]</p> <p>Tableau 8. Effets indésirables observés chez les patients avec SK associé au SIDA selon les catégories de fréquence CIOMS III Très fréquent (≥ 1/10); Fréquent (≥ 1/100, < 1/10); Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)</p> <table border="1" data-bbox="1272 973 2087 1404"> <tr> <td colspan="2">Infections et infestations</td> </tr> <tr> <td>fréquent</td> <td>candidose orale</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Affections hématologiques et du système lymphatique</td> </tr> <tr> <td>très fréquent</td> <td>neutropénie, anémie, leucopénie</td> </tr> <tr> <td>fréquent</td> <td>thrombopénie</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Troubles du métabolisme et de la nutrition</td> </tr> <tr> <td>fréquent</td> <td>anorexie</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Affections psychiatriques</td> </tr> <tr> <td>peu fréquent</td> <td>confusion</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Affections du système nerveux</td> </tr> <tr> <td>fréquent</td> <td>sensations vertigineuses</td> </tr> <tr> <td>peu fréquent</td> <td>paresthésie</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Affections oculaires</td> </tr> </table> | Infections et infestations | | fréquent | candidose orale | Affections hématologiques et du système lymphatique | | très fréquent | neutropénie, anémie, leucopénie | fréquent | thrombopénie | Troubles du métabolisme et de la nutrition | | fréquent | anorexie | Affections psychiatriques | | peu fréquent | confusion | Affections du système nerveux | | fréquent | sensations vertigineuses | peu fréquent | paresthésie | Affections oculaires | |
| Infections et infestations | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| fréquent | candidose orale | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| très fréquent | neutropénie, anémie, leucopénie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| fréquent | thrombopénie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| fréquent | anorexie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Affections psychiatriques | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| peu fréquent | confusion | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Affections du système nerveux | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| fréquent | sensations vertigineuses | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| peu fréquent | paresthésie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Affections oculaires | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Rubriques du RCP | RCP en vigueur en mai 2009 | RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009 | |
|------------------|--|---|---|
| | <p>Affections du système nerveux : Fréquent : étourdissements Peu fréquent : paresthésie</p> <p>Affections oculaires : Fréquent : rétinite</p> <p>Affections vasculaires : Fréquent : vasodilatation</p> <p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent : dyspnée</p> <p>Affections gastro-intestinales : Très fréquent : nausée Fréquent : diarrhée, stomatite, vomissement, ulcération buccale, douleur abdominale, glossite, constipation, nausée et vomissement</p> <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : alopecie, rash Peu fréquent : érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP)</p> <p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquent : asthénie, fièvre, réactions aigües liées à la perfusion</p> <p>Investigations : Fréquent : perte de poids.</p> <p>Les autres effets indésirables moins souvent observés (< 5 %) comprenaient des réactions d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques. Depuis la mise sur marché, une éruption bulleuse a été rarement rapportée au sein de cette population.</p> <p>[...]</p> <p><u>Tous les patients</u></p> <p>[...]</p> | <p><u>fréquent</u></p> <p>Affections vasculaires</p> <p><u>fréquent</u></p> <p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</p> <p><u>fréquent</u></p> <p>Affections gastro-intestinales</p> <p><u>très fréquent</u></p> <p><u>fréquent</u></p> <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</p> <p><u>fréquent</u></p> <p><u>peu fréquent</u></p> <p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</p> <p><u>fréquent</u></p> <p>Investigations</p> <p><u>fréquent</u></p> | <p><u>rétinite</u></p> <p><u>vasodilatation</u></p> <p><u>dyspnée</u></p> <p><u>nausées</u></p> <p><u>diarrhée, stomatite, vomissement, ulcération buccale, douleur abdominale, glossite, constipation, nausées et vomissement</u></p> <p><u>alopécie, rash</u></p> <p><u>érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP)</u></p> <p><u>asthénie, fièvre, réactions aigües liées à la perfusion</u></p> <p><u>perte de poids</u></p> |
| | | <p>Les autres effets indésirables moins souvent observés (< 5 %) comprenaient des réactions d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques. Depuis la mise sur marché, une éruption bulleuse a été rarement rapportée au sein de cette population.</p> <p>[...]</p> <p><u>Tous les patients</u></p> <p>[...]</p> | |

| Rubriques du RCP | RCP en vigueur en mai 2009 | RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009 | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|--|--|------------------|---|--------------------------------------|--|---------------------|---|---|--|------------------|--|
| | <p>Suite à la mise sur le marché de Caelyx, des réactions cutanées sévères comprenant érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ont été très rarement rapportées.</p> <p>Chez les patients traités avec Caelyx, des cas d'embolie veineuse, y compris de thrombophlébite, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire ont été observés de manière inhabituelle. Cependant, sachant que les patients avec un cancer ont un risque augmenté de développer une maladie thrombo-embolique, un lien de causalité ne peut être déterminé.</p> | <p>Suite à la mise sur le marché de Caelyx, des réactions cutanées sévères comprenant érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ont été très rarement rapportées.</p> <p>Chez les patients traités avec Caelyx, des cas d'embolie veineuse, y compris de thrombophlébite, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire ont été observés de manière inhabituelle. Cependant, sachant que les patients avec un cancer ont un risque augmenté de développer une maladie thrombo-embolique, un lien de causalité ne peut être déterminé.</p> <p><u>Experience post-marketing</u> <u>Les effets indésirables identifiés au cours de l'expérience post-marketing avec Caelyx sont décrits dans le tableau 9. Les fréquences sont fournies selon la convention suivante :</u></p> <p><u>Très fréquent > 1/10</u> <u>Fréquent ≥ 1/100 et < 1/10</u> <u>Peu fréquent ≥ 1/1 000 et < 1/100</u> <u>Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000</u> <u>Très rare < 1/10 000 incluant les cas isolés</u></p> <p><u>Tableau 9. Effets indésirables identifiés au cours de l'expérience post-marketing avec Caelyx</u></p> <table border="1" data-bbox="1279 986 2089 1300"> <thead> <tr> <th colspan="2"><u>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>très rare</u></td> <td><u>tumeurs secondaires de la cavité buccale¹</u></td> </tr> <tr> <th colspan="2"><u>Affections vasculaires</u></th> </tr> <tr> <td><u>peu fréquent</u></td> <td><u>thromboembolie veineuse incluant thrombophlébite, thrombose veineuse et embolie pulmonaire</u></td> </tr> <tr> <th colspan="2"><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u></th> </tr> <tr> <td><u>très rare</u></td> <td><u>érythème multiforme, syndrome de Stevens Johnson et nécrolyse épidermique toxique</u></td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Des cas de cancers secondaires de la cavité buccale ont été observés chez les patients exposés à Caelyx durant une longue période (supérieure à un an) ou ayant reçu une dose cumulée de Caelyx supérieure à 720 mg/m² (voir rubrique 4.4).</p> | <u>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</u> | | <u>très rare</u> | <u>tumeurs secondaires de la cavité buccale¹</u> | <u>Affections vasculaires</u> | | <u>peu fréquent</u> | <u>thromboembolie veineuse incluant thrombophlébite, thrombose veineuse et embolie pulmonaire</u> | <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> | | <u>très rare</u> | <u>érythème multiforme, syndrome de Stevens Johnson et nécrolyse épidermique toxique</u> |
| <u>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</u> | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>très rare</u> | <u>tumeurs secondaires de la cavité buccale¹</u> | | | | | | | | | | | | | |
| <u>Affections vasculaires</u> | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>peu fréquent</u> | <u>thromboembolie veineuse incluant thrombophlébite, thrombose veineuse et embolie pulmonaire</u> | | | | | | | | | | | | | |
| <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>très rare</u> | <u>érythème multiforme, syndrome de Stevens Johnson et nécrolyse épidermique toxique</u> | | | | | | | | | | | | | |

| Rubriques du RCP | RCP en vigueur en mai 2009 | RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009 |
|---|---|---|
| | | <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> <u>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.</u></p> |
| <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> | <p>Classe pharmacothérapeutique: agents cytotoxiques (anthracyclines et substances apparentées), Code ATC: L01DB.</p> <p>La substance active de Caelyx est le chlorhydrate de doxorubicine, un antibiotique cytotoxique anthracyclinique, obtenu à partir de <i>Streptomyces peucetius</i> var. <i>caesius</i>. Le mécanisme exact de l'activité anti-tumorale de la doxorubicine n'est pas connu. On pense généralement que c'est l'inhibition de l'ADN, de l'ARN et de la synthèse protéique qui est responsable du principal effet cytotoxique. C'est probablement le résultat de l'intercalation de l'anthracycline entre les paires de bases adjacentes de l'ADN dans la double hélice, ce qui empêche son déroulement en vue de sa réplication.</p> <p>Une étude de phase III randomisée comparant Caelyx à la doxorubicine chez des patients présentant un cancer du sein métastatique a été conduite chez 509 patients. L'objectif du protocole de démontrer la non infériorité entre Caelyx et la doxorubicine a été atteint, la valeur de l'Hazard Ratio (HR) pour la survie sans progression (SSP) était de 1,0 (IC à 95 % pour le HR = 0,82 - 1,22). Les valeurs de l'HR pour la SSP après ajustement sur les facteurs de pronostic étaient similaires à celles observées pour la population en intention de traiter (ITT).</p> <p>L'analyse de la cardiotoxicité prenant en compte la dose cumulée d'anthracycline a montré que le risque de développer un effet</p> | <p>Classe pharmacothérapeutique: agents cytotoxiques (anthracyclines et substances apparentées), Code ATC: L01DB01.</p> <p><u>Mécanisme d'action</u> La substance active de Caelyx est le chlorhydrate de doxorubicine, un antibiotique cytotoxique anthracyclinique, obtenu à partir de <i>Streptomyces peucetius</i> var. <i>caesius</i>. Le mécanisme exact de l'activité anti-tumorale de la doxorubicine n'est pas connu. On pense généralement que c'est l'inhibition de l'ADN, de l'ARN et de la synthèse protéique qui est responsable du principal effet cytotoxique. C'est probablement le résultat de l'intercalation de l'anthracycline entre les paires de bases adjacentes de l'ADN dans la double hélice, ce qui empêche son déroulement en vue de sa réplication.</p> <p><u>Efficacité et sécurité clinique</u> Une étude de phase III randomisée comparant Caelyx à la doxorubicine chez des patients présentant un cancer du sein métastatique a été conduite chez 509 patients. L'objectif du protocole de démontrer la non infériorité entre Caelyx et la doxorubicine a été atteint, la valeur de l'Hazard Ratio (HR) pour la survie sans progression (SSP) était de 1,0 (<u>IC à 95 % intervalle de confiance à 95 %</u> pour le HR = 0,82 - 1,22). Les valeurs de l'HR pour la SSP après ajustement sur les facteurs de pronostic étaient similaires à celles observées pour la population en intention de traiter (ITT).</p> <p>L'analyse de la cardiotoxicité prenant en compte la dose cumulée d'anthracycline a montré que le risque de développer un effet cardiaque était significativement plus faible avec Caelyx qu'avec la doxorubicine (HR=3,16, p < 0,001). A des doses cumulées supérieures à 450 mg/m²</p> |

| Rubriques du RCP | RCP en vigueur en mai 2009 | RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009 |
|------------------|---|--|
| | <p>cardiaque était significativement plus faible avec Caelyx qu'avec la doxorubicine (HR=3,16, p < 0,001). A des doses cumulées supérieures à 450 mg/m² aucun effet cardiaque n'a été rapporté avec Caelyx.</p> <p>Une étude de phase III comparant Caelyx au topotécan chez des patients présentant un carcinome épithélial de l'ovaire en échec après une chimiothérapie de première ligne à base de platine a été conduite chez 474 patients. Une augmentation de la survie globale (SG) a été notée pour les patients traités par Caelyx comparativement aux patients traités par le topotécan, comme l'indique le hasard ratio (HR) de 1,216 (IC à 95 % : 1,000 ; 1,478), p=0,050. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient de 56,3 %, 34,7 % et 20,2 % respectivement pour Caelyx, et de 54,0 %, 23,6 % et 13,2 % pour le topotécan.</p> <p>Dans le sous-groupe de patients dont la maladie était sensible au platine, la différence était plus importante : HR de 1,432 (IC à 95 % : 1,066 ; 1,923), p=0,017. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 74,1 %, 51,2 % et 28,4 % pour Caelyx et de 66,2 %, 31,0 % et 17,5 % pour le topotécan.</p> <p>Les traitements étaient comparables dans le sous-groupe de patients dont la maladie était résistante au platine : HR de 1,069 (IC à 95 % : 0,823 ; 1,387), p=0,618. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 41,5 %, 21,1 % et 13,8 % pour Caelyx et de 43,2 %, 17,2 % et 9,5 % pour le topotécan.</p> <p>Une étude de phase III randomisée, en groupes parallèles, ouverte, multicentrique, comparant la tolérance et l'efficacité de l'association Caelyx + bortézomib versus bortézomib en monothérapie chez des patients atteints de myélome multiple qui avaient reçu au moins un traitement antérieur et qui n'avaient pas progressé pendant le traitement à base d'anthracycline, a été conduite chez 646 patients. Une amélioration significative du critère principal temps avant progression (TTP) a été observée pour les patients ayant reçu l'association Caelyx + bortézomib comparativement aux patients</p> | <p>aucun effet cardiaque n'a été rapporté avec Caelyx.</p> <p>Une étude de phase III comparant Caelyx au topotécan chez des patients présentant un carcinome épithélial de l'ovaire en échec après une chimiothérapie de première ligne à base de platine a été conduite chez 474 patients. Une augmentation de la survie globale (SG) a été notée pour les patients traités par Caelyx comparativement aux patients traités par le topotécan, comme l'indique le hasard ratio (HR) de 1,216 (IC à 95 % 95 % IC- : 1,000, - : 1,478), p=0,050. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient de 56,3 %, 34,7 % et 20,2 % respectivement pour Caelyx, et de 54,0 %, 23,6 % et 13,2 % pour le topotécan.</p> <p>Dans le sous-groupe de patients dont la maladie était sensible au platine, la différence était plus importante : HR de 1,432 (IC à 95 % 95 % IC- : 1,066, - : 1,923), p=0,017. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 74,1 %, 51,2 % et 28,4 % pour Caelyx et de 66,2 %, 31,0 % et 17,5 % pour le topotécan.</p> <p>Les traitements étaient comparables dans le sous-groupe de patients dont la maladie était résistante au platine : HR de 1,069 (IC à 95 % 95 % IC- : 0,823, - : 1,387), p=0,618. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 41,5 %, 21,1 % et 13,8 % pour Caelyx et de 43,2 %, 17,2 % et 9,5 % pour le topotécan.</p> <p>Une étude de phase III randomisée, en groupes parallèles, ouverte, multicentrique, comparant la tolérance et l'efficacité de l'association Caelyx + bortézomib versus bortézomib en monothérapie chez des patients atteints de myélome multiple qui avaient reçu au moins un traitement antérieur et qui n'avaient pas progressé pendant le traitement à base d'anthracycline, a été conduite chez 646 patients. Une amélioration significative du critère principal temps avant progression (TTP) a été observée pour les patients ayant reçu l'association Caelyx + bortézomib comparativement aux patients ayant reçu le bortézomib en monothérapie, amélioration indiquée par une réduction du risque (RR) de 35 % (IC à 95 % : 21-47 %), p < 0,0001, basée sur 407 événements TTP. Le TTP médian était de 6,9 mois pour les patients sous bortézomib en monothérapie, contre 8,9 mois pour les patients sous Caelyx + bortézomib. Une analyse intermédiaire définie par le protocole (basée sur</p> |

| Rubriques du RCP | RCP en vigueur en mai 2009 | RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009 |
|---|--|--|
| | <p>ayant reçu le bortézomib en monothérapie, amélioration indiquée par une réduction du risque (RR) de 35 % (IC à 95 % : 21-47 %), $p < 0,0001$, basée sur 407 événements TTP. Le TTP médian était de 6,9 mois pour les patients sous bortézomib en monothérapie, contre 8,9 mois pour les patients sous Caelyx + bortézomib. Une analyse intermédiaire définie par le protocole (basée sur 249 événements TTP) a entraîné un arrêt précoce de l'étude, l'efficacité étant démontrée. Cette analyse intermédiaire a montré une réduction du risque de 45 % (IC à 95 % : 29-57 %), $p < 0,0001$. Le TTP médian était de 6,5 mois dans le groupe bortézomib en monothérapie, contre 9,3 mois dans le groupe Caelyx + bortézomib. Ces résultats, quoique précoces, constituaient l'analyse finale définie par le protocole.</p> | <p>249 événements TTP) a entraîné un arrêt précoce de l'étude, l'efficacité étant démontrée. Cette analyse intermédiaire a montré une réduction du risque de 45 % (IC à 95 % : 29-57 %), $p < 0,0001$. Le TTP médian était de 6,5 mois dans le groupe bortézomib en monothérapie, contre 9,3 mois dans le groupe Caelyx + bortézomib. Ces résultats, quoique précoces, constituaient l'analyse finale définie par le protocole.</p> <p><u>L'analyse finale de la survie globale réalisée après une durée médiane de suivi de 8,6 ans n'a montré aucune différence significative en termes de survie globale entre les deux bras de traitement. La médiane de survie globale était de 30,8 mois (IC à 95% : 25,2-36,5 mois) chez les patients traités par bortézomib en monothérapie et de 33,0 mois (IC à 95% : 28,9-37,1 mois) chez les patients traités par l'association Caelyx + bortézomib.</u></p> |
| <p>Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché</p> | <p>SP Europe 73, rue de Stalle B-1180 Bruxelles Belgique</p> | <p><u>SP Europe</u> <u>73, rue de Stalle</u> <u>B-1180 Bruxelles</u> <u>Belgique</u> <u>Janssen-Cilag International NV</u> <u>Turnhoutseweg 30</u> <u>B-2340 Beerse</u> <u>Belgique</u></p> |

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 mai 2016

Date d'examen par la Commission : 11 mai 2016

doxorubicine sous une forme liposomale pégylée

CAELYX 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

B/1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 560 361 9 6)

B/1 flacon de 25 ml (CIP : 34009 563 261 5 0)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

| | |
|------------------------|---|
| Code ATC | L01DB01 (doxorubicine) |
| Motif de l'examen | Réévaluation du Service Médical Rendu et l'Amélioration du Service Médical Rendu 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 9 juillet 2015 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale |
| Liste concernée | Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indications concernées | « Caelyx est indiqué en monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté. » |

| | |
|---------------------------------------|--|
| SMR | Important. |
| ASMR | <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de donnée dans les situations où CAELYX est le plus susceptible d'être utilisé, notamment chez les patients ayant une fonction cardiaque altérée, - et sa place désormais restreinte dans la stratégie thérapeutique en raison de la mise à disposition de nouveaux traitements dans cette indication, la Commission considère que CAELYX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer du sein métastatique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <ul style="list-style-type: none"> • Si le cancer du sein a été d'emblée diagnostiqué au stade métastatique, l'utilisation de la doxorubicine ou de l'épirubicine, en association ou non à un taxane est préférée à celle de CAELYX dont l'efficacité est moins bien évaluée. CAELYX en monothérapie peut toutefois être un traitement de 1^{ère} intention chez des patients à risque cardiaque (population gériatrique majoritairement), bien qu'aucune donnée ne soit disponible pour documenter cette situation. • Si le cancer du sein a secondairement évolué vers le stade métastatique, la reprise des anthracyclines peut être préconisée mais est généralement réservée en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne de traitement. Dans ce cas, en raison d'un meilleur profil de tolérance cardiaque, la monothérapie par CAELYX peut être privilégiée par rapport aux autres anthracyclines, en cas d'altération préalable de la fonction ventriculaire. A ce stade de la maladie, et en raison des risques de cardiotoxicité élevés, cette décision devra être prise après concertation pluridisciplinaire. |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM | Date initiale : 21/06/1996 (procédure centralisée). Extension d'indication dans le cancer du sein métastatique : 10/01/2003 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. |
| Classification ATC | 2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01D Antibiotiques L01DB Anthracyclines et substance apparentées L01DB01 doxorubicine |

02 CONTEXTE

Dans le cadre de la réalisation des 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'Offre de Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de spécialités, dont la spécialité CAELYX, solution à diluer pour perfusion, objet du présent avis.

La spécialité CAELYX 10 mg a été inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics par la décision du 9 août 1993 publiée au Journal Officiel du 28 août 1993. Par l'arrêté du 4 avril 2005, publié au Journal Officiel du 10 mai 2005, cette spécialité a été inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières.

Le présent avis concerne l'indication de CAELYX en monothérapie dans le cancer du sein métastatique, chez les patients avec un risque cardiaque augmenté. Les autres indications font l'objet d'un avis séparé.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Caelyx est indiqué :

- **En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté.**
- Dans le traitement d'un cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.
- En association avec le bortézomib pour le traitement du myélome multiple en progression chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà subi ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.
- Dans le traitement du Sarcome de Kaposi (SK) associé au SIDA chez des patients ayant un faible taux de CD4 (< 200 lymphocytes CD4/mm³) et présentant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues. Caelyx peut être utilisé en tant que chimiothérapie systémique de première intention, ou comme chimiothérapie de seconde intention chez des patients présentant un sarcome de Kaposi associé au Sida dont la maladie a progressé malgré

une chimiothérapie préalable, comprenant au moins deux des agents suivants : alcaloïdes de la pervenche, bléomycine et doxorubicine conventionnelle (ou autre anthracycline), ou chez des patients qui y furent intolérants.»

04 POSOLOGIE

« Caelyx doit uniquement être administré sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'administration d'agents cytotoxiques.

Caelyx présente des propriétés pharmacocinétiques spécifiques et ne doit pas être remplacé par d'autres formulations de chlorhydrate de doxorubicine.

Cancer du sein, cancer de l'ovaire :

Caelyx est administré par voie intraveineuse à la dose de 50 mg/m² une fois toutes les 4 semaines tant qu'il n'y a pas de progression de la maladie et que le traitement est bien toléré par le patient. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Avec une incidence estimée à 48 763 nouveaux cas par an en 2012, le cancer du sein est la pathologie tumorale la plus fréquente chez la femme (31,5%) et serait à l'origine de 19% des décès féminins liés à un cancer^{1 2}.

La prise en charge de cette maladie au stade métastatique doit avoir pour objectif de maintenir ou améliorer la qualité de vie et la survie globale³. Le traitement de première intention repose sur un traitement systémique à base de chimiothérapie (associé ou non à une thérapie ciblée) et/ou d'hormonothérapie en cas de récepteurs hormonaux positifs. Le choix dépend essentiellement des caractéristiques histologiques de la tumeur, des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2)³.

Environ 70% des patientes atteintes d'un cancer du sein sont HER2 négatif⁴ pour lequel le traitement en 1^{ère} ligne métastatique repose sur des chimiothérapies utilisées seules ou en association à base d'anthracyclines et/ou de taxanes. Des protocoles de polychimiothérapie à base capecitabine, vinorelbine ou gemcitabine peuvent également être utilisés^{5 6 7}. En deuxième ligne de traitement et au-delà, les monothérapies sont à privilégier, l'éribuline représentant l'option thérapeutique préférentielle de 3^{ème} ligne.

Le cancer du sein métastatique HER2 négatif est actuellement incurable, et selon les données américaines, le taux de survie à 5 ans pour les patientes diagnostiquées entre 1999 et 2005 est de 23,3%¹. Dans ce cadre, et bien que de nombreuses chimiothérapies cytotoxiques soient disponibles, il existe un besoin médical pour des traitements efficaces et bien tolérés.

¹ Binder-Foucard F et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Juillet 2013. InVS

² INCa. Les cancers en France – Edition 2014. Janvier 2015.

³ HAS/INCA - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

⁴ Avis de la commission de la Transparence de PERJETA en date du 24 juillet 2013.

⁵ Cardoso F, Costa A, Norton L et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Breast 2014;23(5):489-502

⁶ RPC Nice Saint Paul de Vence. Cancer du sein méta-analyse en première ligne : Mise à jour des traitements en première ligne métastatique. Oncologie 2011 ; 13:758–77

⁷ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer 2016, consulté en janvier 2016.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique repose sur un traitement systémique à base d'une hormonothérapie (en présence de récepteurs hormonaux) et/ou d'une chimiothérapie, associées ou non à une thérapie ciblée³. CAELYX en monothérapie ne fait plus l'objet de recommandations dans le traitement du cancer du sein HER2 positif, il n'y a donc pas lieu d'identifier les comparateurs dans cette indication.

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | CPT* identique oui / non | Indication(s) | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge |
|---|--------------------------------|--|---|-----------|---|-----------------------|
| HORMONOTHERAPIE | | | | | | |
| FEMARA (létrazole) <i>Novartis Pharma</i> et ses génériques | Non | 1 : Traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée. 2 : Traitement du cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (statut endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle) ayant été préalablement traitée par des antiestrogènes. | Dernier renouvellement : 02/12/2015 | Important | 1 : ASMR III en termes d'efficacité par rapport au tamoxifène (cf. avis du 05/01/2005). 2 : ASMR III en termes de tolérance par rapport à l'ORIMETENE (cf. avis du 20/11/1996). | SS/Coll |
| ARIMIDEX (anastrozole) <i>AstraZeneca</i> et ses génériques | Non | Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée. | Dernier renouvellement : 07/10/2015 | Important | ASMR V par rapport aux spécialités à base de tamoxifène (cf. avis du 13/09/2000). | SS/Coll |
| AROMASINE (exemestane) <i>Pfizer</i> et ses génériques | Non | Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes. | Dernier renouvellement : 18/10/2006 | Important | Jamais évaluée. | SS/Coll |
| NOLVADEX (tamoxifène) <i>AstraZeneca</i> et ses génériques | Non | Traitement du carcinome mammaire des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique. | Dernier renouvellement : 07/09/2011 | Important | / | SS/Coll |
| FASLODEX (fulvestrant) <i>AstraZeneca</i> | Non | Traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-estrogène | Dernier renouvellement : 08/09/2010 | Important | ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-œstrogène. | SS/Coll |

| CHIMIOThERAPIES | | | | | | |
|--|-----|--|-------------|-----------|---|---------|
| TAXANES | | | | | | |
| TAXOL (paclitaxel) <i>Bristol-Myers Squibb</i> et génériques | Non | En traitement initial du cancer du sein localement avancé ou métastatique en association à une anthracycline. | 15/03/2006 | Important | ASMR V par rapport à TAXOTERE. | Coll |
| TAXOTERE (docetaxel) <i>Sanofi-Aventis</i> et génériques | Non | En association à la capecitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline | 21/07/2004 | Important | En association à la capecitabine dans le cancer du sein, les résultats du plan expérimental ne sont pas de nature à modifier l'apport thérapeutique reconnu antérieurement comme important pour TAXOTERE par la Commission | Coll |
| ANTHRACYCLINES | | | | | | |
| ADRIPLASTINE (doxorubicine) <i>Pfizer</i> et génériques | Oui | Traitement du cancer du sein | / | Important | / | SS/Coll |
| MYOCET (doxorubicine liposomale) <i>Teva Santé</i> | Oui | MYOCET, en association au cyclophosphamide, est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique de la femme adulte, en première ligne. | 05/09/2001 | Important | ASMR V par rapport à l'épirubicine. ASMR III par rapport aux spécialités à base de doxorubicine en termes de réduction des événements indésirables cardiaques. | Coll |
| FARMORUBICINE (épirubicine) <i>Pfizer</i> et génériques | Oui | Carcinomes mammaires | 1990 | Important | / | SS/Coll |
| AUTRES CHIMIOThERAPIES | | | | | | |
| NAVELBINE (vinorelbine) <i>Pierre Fabre Médicament</i> et génériques | | Cancer du sein métastatique en monochimiothérapie et en polychimiothérapie (capsule molle) | 14/12/ 2005 | Important | / | SS/Coll |
| XELODA (capecitabine) <i>Roche</i> et génériques | Non | XELODA en association avec le docétaxel est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline. Xeloda est également indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une | 19/02/2003 | Important | Lorsque XELODA comprimé permet de conduire le traitement à domicile sans recours à une perfusion, cette spécialité apporte une Amélioration du Service Médical Rendu importante de niveau II dans l'extension d'indication par rapport à la prise en charge habituelle. A ce stade de la maladie, | SS/Coll |

| | | | | | | |
|---|-----|---|------------------------------|----------------------------------|---|---------|
| | | chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie paranthracycline n'est pas indiquée | | | l'hospitalisation et la pénibilité des traitements sont à prendre en compte et les éviter présente un intérêt évident en termes de qualité de vie. | |
| GEMZAR (gemcitabine) <i>Lilly France</i> | Non | Cancer du sein métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante, en association au paclitaxel. | 10/11/2004 | Important | ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle du cancer du sein métastaté | Coll |
| HALAVEN (éribuline) <i>Eisai</i> | Non | HALAVEN est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements | 23/09/2015 (réévaluation) | Important | ASMR V en 2ème ligne de traitement d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique vis-à-vis des traitements utilisés à ce stade, à savoir XELODA et NAVELBINE. ASMR IV en 3ème ligne de traitement et plus d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé. | Coll |
| THERAPIE CIBLEE | | | | | | |
| AVASTIN (bévacizumab) <i>Roche</i> | Non | 1 : AVASTIN en association au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique. 2 : AVASTIN en association à la capecitabine, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. | 13/04/2016 | 1 : faible 2 : insuffisant | 1 : ASMR V par rapport au paclitaxel seul dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein métastatique en 1ere ligne. 2 : sans objet | Coll |
| AFINITOR (évérolimus) <i>Novartis Pharma</i> | Non | Traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. | 01/04/2015 (réévaluation) | Modéré | ASMR IV chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique, dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase. | SS/Coll |

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|-----------------|-----------------|---|
| | OUI / NON | Périmètres (indications) et condition(s) particulières |
| Allemagne | Oui | Périmètre identique aux indications de l'AMM européenne |
| Autriche | | |
| Belgique | | |
| Espagne | | |
| Grande-Bretagne | | |
| Grèce | | |
| Hongrie | | |
| Italie | | |
| Irlande | | |
| Luxembourg | | |
| Pays-Bas | | |
| Pologne | | |
| Portugal | | |
| Russie | | |
| Suisse | | |
| Danemark | Non | |
| Finlande | | |
| Norvège | | |
| Suède | | |

CAELYX ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis et au Japon pour le traitement du cancer du sein métastatique.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE

| | |
|--|---|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 10/12/2003 (extension d'indication) |
| Indication | En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté. |
| SMR (libellé) | Important. |
| ASMR (libellé) | « Bien que les libellés d'indication de CAELYX et de doxorubicine dans le cancer du sein ne soient pas strictement superposables, CAELYX présente une ASMR modérée (de niveau III) chez les patients à risque cardiaque augmenté par rapport à la doxorubicine, en termes de tolérance cardiaque. » |

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Dans ce dossier de réévaluation, le laboratoire a déposé des données bibliographiques correspondants à :

- une étude clinique randomisée, en ouvert dont l'objectif était de mettre en évidence la supériorité, en termes de survie sans progression, d'un traitement par CAELYX versus une chimiothérapie à base de vinorelbine ou de mitomycine C + vinblastine chez des patientes

atteintes d'un cancer du sein métastatique en échec à une 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de chimiothérapie à base de taxane⁸.

- une étude observationnelle prospective dont l'objectif était de décrire les données d'efficacité et de tolérance de 125 patientes traitées par CAELYX pour un cancer du sein métastatique en pratique courante⁹.

Les résultats de ces études sont détaillés ci-dessous après un rappel des données déjà évaluées par la Commission.

9.1.1 Rappel des données déjà examinées par la Commission

Pour l'inscription (cf. avis du 10/12/2003), l'évaluation de l'efficacité de CAELYX dans cette indication reposait sur une étude clinique randomisée, comparative en ouvert, réalisée chez 509 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique non traité au préalable¹⁰. L'objectif de cette étude était de mettre en évidence la non infériorité de CAELYX versus doxorubicine en termes de survie sans progression et la supériorité de CAELYX versus doxorubicine en termes de toxicité cardiaque.

Résultats :

Un total de 509 patientes a été randomisé dans cette étude : 254 dans le groupe CAELYX et 255 dans le groupe doxorubicine. Les caractéristiques des patientes étaient comparables quel que soit le groupe de traitement. La majorité des patientes (60%) avaient une atteinte viscérale et 30% avaient plus de deux sites métastatiques. Environ 15% des patientes avaient déjà reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines dans le cadre d'un traitement adjuvant.

Après une durée médiane de traitement de 149 jours dans le groupe CAELYX et de 133 jours dans le groupe doxorubicine, la médiane de survie sans progression n'a pas différé entre les deux groupes : 7,8 mois versus 6,9 mois : HR = 1,00 IC 95 % = [0,82 ; 1,22]. La non infériorité peut être considérée comme acceptable à la borne prédéfinie qui n'a cependant pas été justifiée (=0,8).

Concernant les critères secondaires d'efficacité :

- la médiane de survie globale a été de 21 mois dans le groupe CAELYX et de 22 mois dans le groupe doxorubicine : HR=0,94 IC95% = [0,74 ; 1,19] ;
- le pourcentage de réponse globale a été de 33% (n=68/209) dans le groupe CAELYX et de 38% (n=77/201) dans le groupe doxorubicine.

Les résultats concernant la comparaison des toxicités cardiaques observées dans les deux groupes sont rapportés dans le paragraphe tolérance (9.2.1.1).

9.1.2 Nouvelles données

► Etude Keller et al.8

Il s'agit d'une étude clinique randomisée, en ouvert, dont l'objectif était de mettre en évidence la supériorité, en termes de survie sans progression, d'un traitement par CAELYX versus une chimiothérapie à base de vinorelbine ou de mitomycine C + vinblastine chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé (IIIb) ou métastatique (IV) réfractaire aux taxanes après un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de chimiothérapie. L'échec au traitement par taxane, défini comme la progression de la maladie constatée pendant les 6 mois suivant le dernier cycle de traitement contenant un taxane, devait avoir été établi dans les 2 mois maximum précédant l'inclusion.

⁸ Keller AM et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 3893-901.

⁹ Huober J et al. A multicentric observational trial of pegylated liposomal doxorubicin for metastatic breast cancer. BMC cancer 2010; 10: 2

¹⁰ O'Brien MER et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 2004;15: 440-9

Les patientes ont été randomisées en 2 groupes :

- groupe CAELYX : doxorubicine liposomale pégylée 50mg/m² toutes les 4 semaines ;
- groupe comparateur : sur décision de l'investigateur :
 - vinorelbine 30 mg/m² par semaine ;
 - ou mitomycine C 10 mg/m² à J1 et J21 puis toutes les 6 à 8 semaines + vinblastine 5 mg/m² à J1, J14, J28 et J42 pendant 2 cycles puis à J1 et J21.

Résultats :

Un total de 301 patientes a été inclus dans cette étude : 150 dans le groupe CAELYX et 151 dans le groupe comparateur (129 ont reçu de la vinorelbine et 22 l'association mitomycine C + vinblastine). Les caractéristiques des patientes étaient similaires quel que soit le groupe de traitement. Environ 64% avaient une atteinte viscérale, et 30% avaient plus de trois sites métastatiques. La majorité des patientes (54%) avaient déjà reçu une ligne de traitement, et 36% deux lignes de traitement. Les autres patientes incluses, avaient reçu plus de 2 lignes de traitement (5%) ou n'avaient pas été prétraités pour leur maladie métastatique (5%) et ne répondaient donc pas aux critères d'inclusion de l'étude.

Aucune différence en termes de survie sans progression (critère de jugement principal) n'a été mise en évidence entre le groupe CAELYX (2,9 mois) et le groupe comparateur (2,5 mois) : HR=1,26 IC95% = [0,98 ; 1,62].

Concernant les critères de jugement secondaires :

- la médiane de survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes de traitement : 11,0 mois dans le groupe CAELYX versus 9,0 mois dans le groupe comparateur : HR=1,05 IC95% = [0,82 ; 1,33] ;
- le pourcentage de réponse globale parmi les patientes évaluable a été de 10% dans le groupe CAELYX (n=11/115) et de 12% dans le groupe comparateur (n=14/117), avec 2 réponses complètes par groupes.

Les résultats issus d'une analyse post-hoc suggèrent que dans le sous-groupe des patientes non préalablement exposées aux anthracyclines (n=44), la médiane de survie sans progression a été plus longue dans le groupe CAELYX (5,8 mois) que dans le groupe comparateur (2,1 mois) HR=2,40 IC95% = [1,16 ; 4,95].

► Etude Huober et al. 9

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective réalisée en Allemagne ayant inclus et analysé les données issues de 125 patientes prises en charge dans des centres hospitaliers et/ou des cabinets médicaux. L'objectif de cette étude était de décrire, en pratique courante, l'efficacité et la tolérance d'un traitement par CAELYX pour un cancer du sein métastatique.

Résultats :

Les patientes étaient âgées de 62 ans en médiane, et ont majoritairement reçu CAELYX en traitement de 2^{ème} (41%) ou de 3^{ème} (28%) ligne thérapeutique pour leur maladie métastatique. Plus de la moitié (56%) avaient déjà reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline en situation adjuvante ou métastatique.

La majorité des patientes (88%) était traitée par CAELYX à la dose de 40 mg/m² toutes les 4 semaines, soit une dose plus faible que celle de l'AMM (50 mg/m²) mais largement utilisée en pratique courante pour des raisons de tolérance. Les patientes de l'étude ont reçu en médiane 4 cycles de traitement par CAELYX (minimum = 1, maximum=12).

La médiane de survie sans progression a été de 7,2 mois (IC 95% = [5,4 ; 8,6]) et la médiane de survie globale de 20,8 mois (IC 95% = [15,4 ; 22,6]).

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

9.2.1.1 Données déjà évaluées (étude versus doxorubicine cf. avis du 10/12/2003)

L'analyse de la cardiotoxicité dans cette étude reposait sur la comparaison du nombre d'événements cardiaques définis comme toute diminution d'au moins 20% de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) si la FEVG finale restait normale ou comme toute diminution d'au moins 10% de la FEVG si la FEVG finale était anormale.

Plus de patientes du groupe doxorubicine (n=48) que de patientes du groupe CAELYX (n=10) ont eu au moins un événement de cardiotoxicité : HR=3,16 IC 95% = [1,58 ; 6,31].

| | Groupe CAELYX N=254 | Groupe doxorubicine N= 255 |
|--|------------------------|-------------------------------|
| Diminution de la FEVG | 10 | 48 |
| avec signe ou symptômes d'insuffisance cardiaque | 0 | 10 |
| sans signe ou symptômes d'insuffisance cardiaque | 10 | 38 |
| Signes et symptômes de d'insuffisance cardiaque seuls | 2 | 2 |

9.2.1.2 Nouvelles données (étude versus vinorelbine ou mitomycine C+vinblastine)

Dans cette étude, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (>15%) ont été les suivants : nausées (31% dans le groupe CAELYX versus 26% dans le groupe comparateur), fatigue (20% versus 19%), érythrodysesthésie palmo-plantaire (37% versus 0,7%), vomissement (20% versus 17%), asthénie (9% versus 17%), stomatite (22% versus 3%) et constipation (5% versus 15%).

Les érythrodysesthésies palmo-plantaires ont été l'événement indésirable lié au traitement le plus fréquent dans le groupe CAELYX (37%) et ont été de grade 3 ou plus chez 28 patientes (19%).

9.2.2 Données issues du RCP

« Dans les études cliniques réalisées dans le cancer du sein et de l'ovaire (50 mg/m² toutes les 4 semaines), l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'érythrodysesthésie palmoplantaire (EPP). L'incidence globale d'EPP rapportée était de 44,0% - 46,1%. Ces effets étaient généralement légers, les cas sévères (grade 3) sont rapportés dans 17%-19,5 % des cas. L'incidence des cas affectant le pronostic vital (grade 4) était inférieure à 1%. Les EPP ont peu fréquemment conduit à un arrêt définitif du traitement (3,7%-7,0%). » [...]

« Les autres effets les plus fréquemment rapportés dans les sous-groupes cancer du sein ou de l'ovaire étaient stomatites/mucites et nausées. »

D'après le RCP les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (>01%) lors d'un traitement par CAELYX pour un cancer du sein sont les suivants : anorexie, nausées, stomatite, vomissement, érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome mains-pieds), alopecie, rash, asthénie, fatigue, mucite.

9.2.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 21/10/2010 au 12/11/2015.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées. Il a notamment été ajouté, dans les rubriques 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables du RCP, de très rares cas de cancers secondaires de la cavité buccale chez les patients traités par CAELYX sur une période de plus de un an ou ayant reçu une dose cumulée supérieure à 720 mg/m² (rectificatif d'AMM du 11/09/2014).

9.2.4 Données issues du PGR

| | |
|-------------------------------------|--|
| Risques important identifiés | Cardiotoxicité Toxicité cutanée Myélosuppression Tumeurs secondaires de la cavité buccale |
| Risques important potentiels | Insuffisance rénale Pneumopathie interstitielle Toxicité fœtale |
| Informations manquantes | Utilisation pédiatrique |

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Aucune donnée d'utilisation ou de prescription n'a été fournie par le laboratoire.

09.4 Résumé & discussion

Lors de l'évaluation initiale, l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de CAELYX dans cette indication, reposait principalement sur une étude de phase III, randomisée, en ouvert, réalisée chez 509 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique non traité au préalable. L'objectif de cette étude était de mettre en évidence la non infériorité de CAELYX versus doxorubicine en termes de survie sans progression et sa supériorité versus doxorubicine en termes de cardiotoxicité¹⁰.

Après une durée médiane de traitement de 149 jours dans le groupe CAELYX et de 133 jours dans le groupe doxorubicine, la médiane de survie sans progression n'a pas différencié entre les deux groupes : 7,8 mois versus 6,9 mois : HR = 1,00 IC 95 % = [0,82 ; 1,22]. La non infériorité a été considérée comme acceptable à la borne prédéfinie qui n'a cependant pas été justifiée (=0,8).

Aucune différence n'a été mise en évidence entre le groupe traité par CAELYX et celui traité par doxorubicine en termes de survie globale et de pourcentage de réponse globale (critères de jugement secondaires). En revanche, la cardiotoxicité (diminution de la FEVG) a été plus importante dans le groupe doxorubicine que dans le groupe CAELYX (48 événements versus 10 événements, HR=3,16 p<0,001).

Dans ce dossier de réévaluation, le laboratoire a déposé les résultats d'une étude de phase III randomisée, en ouvert, dont l'objectif était de mettre en évidence la supériorité, en termes de survie sans progression, d'un traitement par CAELYX versus vinorelbine ou mitomycine C + vinblastine (choix laissé à la discrétion de l'investigateur, 85% ont reçu de la vinorelbine)⁸. Cette étude a été réalisée chez 301 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique réfractaire aux taxane après une 1^{ère} (54%) ou une 2^{ème} (36%) ligne de traitement. Dans cette étude, la supériorité de CAELYX versus la chimiothérapie par vinorelbine ou mitomycine C + vinblastine n'a pas été mise en évidence sur la survie sans progression (critère principal de jugement, 2,9 mois versus 2,5 mois), la survie globale (11,0 mois versus 9,0 mois) ou le pourcentage de réponse globale (10% versus 12%).

Le laboratoire a également déposé les résultats d'une étude observationnelle, prospective et non comparative réalisée chez 125 patientes traitées par CAELYX pour un cancer du sein métastatique dans le cadre d'une 2^{ème} (41%) ou 3^{ème} (28%) ligne thérapeutique⁹. Dans cette étude, la médiane de survie sans progression a été de 7,2 mois et la médiane de survie globale (20,8 mois).

Ces nouvelles données d'efficacité ne peuvent être comparées à celles déjà évaluées par la Commission, puisque ayant inclus des patientes à un stade plus avancé de la maladie.

Les nouvelles données de tolérance de CAELYX, confirment le profil de tolérance déjà connu pour cette spécialité. Les principales préoccupations restent la toxicité cardiaque, la toxicité cutanée (dont des syndromes mains-pieds), la myélosuppression et les tumeurs secondaires de la cavité buccale.

Le traitement du cancer du sein métastatique en 1^{ère} ligne est un traitement systémique, à base de chimiothérapie, associée ou non à une thérapie ciblée, et/ou d'une hormonothérapie lorsque la tumeur est hormonosensible³. L'objectif est de permettre une stabilisation avec amélioration de la qualité de vie, voire des rémissions plus ou moins prolongées sur plusieurs années.

Le choix du traitement systémique dépend des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique et du délai avant la rechute³.

Si la tumeur est HER2 positive^{5,6,7,11}, il est préconisé d'instaurer en première intention une trithérapie par pertuzumab (PERJETA), trastuzumab (HERCEPTIN) et taxane. En cas de progression pendant ou après cette trithérapie de 1^{ère} ligne, la stratégie thérapeutique est axée sur le maintien d'un traitement anti HER2, la monothérapie par CAELYX ne figure pas parmi les options thérapeutiques préconisées.

Si la tumeur est HER2 négative^{5,6,7,12}, le traitement repose sur des chimiothérapies utilisées seules ou en association à base d'anthracyclines et/ou de taxanes. Des protocoles de polychimiothérapies à base capécitabine, vinorelbine ou gemcitabine peuvent également être utilisés. En deuxième ligne de traitement et au-delà, les monothérapies sont à privilégier, l'éribuline représentant l'option thérapeutique préférentielle de 3^{ème} ligne.

Si la tumeur exprime les récepteur hormonaux^{5,12}, il est préconisé d'instaurer une hormonothérapie (par tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase) en 1^{ère} intention, la chimiothérapie constituant une alternative en cas d'inefficacité de celle-ci.

Par ailleurs, le bévacizumab (AVASTIN), en association au paclitaxel, peut constituer une option thérapeutique en 1^{ère} ligne de traitement du cancer du sein métastatique HER2 négatif.

Place de CAELYX dans la stratégie thérapeutique :

- Si le cancer du sein a été d'emblée diagnostiqué au stade métastatique, l'utilisation de la doxorubicine ou de l'épirubicine, en association ou non à un taxane est préférée à celle de CAELYX dont l'efficacité est moins bien évaluée. CAELYX en monothérapie peut toutefois être un traitement de 1^{ère} intention chez des patients à risque cardiaque (population gériatrique majoritairement), bien qu'aucune donnée ne soit disponible pour documenter cette situation.
- Si le cancer du sein a secondairement évolué au stade métastatique, la reprise des anthracyclines peut être préconisée mais est généralement réservée en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne de traitement. Dans ce cas, en raison d'un meilleur profil de tolérance cardiaque, la monothérapie par CAELYX peut être privilégiée par rapport aux autres anthracyclines, en cas d'altération préalable de la fonction ventriculaire. A ce stade de la maladie, et en raison des risques élevés de cardiotoxicité, cette décision devra être prise après concertation pluridisciplinaire.

¹¹ Giordano SH et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2014; 32: 2078-99

¹² Partridge AH et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2014; 32:3307-29

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du sein au stade métastatique est une affection qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ CAELYX peut être un traitement du cancer du sein métastatique dès la 1^{ère} ligne dans certaines situations (patients à risque cardiaque comme la population gériatrique). Dans toutes les autres situations, son utilisation doit être décidée après concertation pluridisciplinaire

▶ Intérêt de santé publique :

Le cancer du sein représente la pathologie maligne la plus fréquente chez les femmes, son poids sur la santé publique est de ce fait majeur. Celui correspondant à la population, plus restreinte, relevant d'un traitement par CAELYX dans cette indication est faible.

L'amélioration de la prise en charge du cancer du sein est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique 2004, plan cancer).

Au vu des nouvelles données disponibles, ne démontrant pas la supériorité de CAELYX versus vinorelbine ou l'association mitomycine C+vinblastine en termes de survie sans progression et compte tenu de l'absence de donnée dans les situations où CAELYX est le plus susceptible d'être utilisé (patients avec une fonction cardiaque altérée), il n'est pas attendu d'impact de cette spécialité sur la morbi-mortalité.

Au total, CAELYX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CAELYX est important dans le traitement « en monothérapie du cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté ».

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- l'absence de donnée dans les situations où CAELYX est le plus susceptible d'être utilisé, notamment chez les patients avec une fonction cardiaque altérée,
- et sa place désormais restreinte dans la stratégie thérapeutique en raison de la mise à disposition de nouveaux traitements dans cette indication,

la Commission considère que CAELYX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer du sein métastatique.

011.3 Population cible

La population de CAELYX dans cette indication est celle des patients atteints d'un cancer du sein métastatique avec une fonction cardiaque altérée, en raison d'une cardiopathie associée ou d'un traitement antérieur cardiotoxique et pour lesquels un traitement par anthracyclines est recommandé :

- en 2012, 48 763 nouveaux cas de cancer du sein ont été recensés en France¹,
- environ 20 à 30% des cancers du sein localisés évolueraient vers un stade métastatique et 5% seraient diagnostiqués d'emblée au stade métastatique¹³, soit entre 12 191 et 17 067 nouveaux cas par an,
- environ 85% des patients seraient susceptibles de recevoir une chimiothérapie au stade métastatique¹⁴, soit entre 10 362 et 14 507 nouveaux cas par an,
- aucune donnée épidémiologique ne permet de quantifier avec précision le nombre de patientes susceptible d'être traitées par CAELYX au vu de sa place restreinte dans la stratégie thérapeutique (cf. paragraphe 010), selon avis d'expert il serait au maximum de 25 % cas identifiés.

Au total, la population cible de CAELYX est au maximum de 3 627 nouveaux patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté » et aux posologies de l'AMM.

¹³ Référentiel cancers du sein localement avancé et métastatique - Janvier 2013. Réseau ONCO-Languedoc Roussillon.

¹⁴ Enquête FLNCC



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 mai 2009

CAELYX 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

B/1 flacon de 10 ml (20 mg), code CIP : 560 361-9

B/1 flacon de 25 ml (50 mg), code CIP : 563 261-5

Schering-Plough

chlorhydrate de doxorubicine sous une forme liposomale pégylée

Liste I - Réservé à l'usage hospitalier

Code ATC (2008) : L01DB01

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 européenne : 21 juin 1996 - Rectificatifs : 24 octobre 2000 - 10 janvier 2003 - 14 décembre 2007 (extension d'indication dans le myélome multiple)

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication « En association au bortézomib pour le traitement du myélome multiple en progression chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà subi ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse. »

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

chlorhydrate de doxorubicine sous une forme liposomale pégylée

1.2. Indications

« CAELYX est indiqué :

- **En association avec le bortézomib pour le traitement du myélome multiple en progression chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà subi ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.**
- Dans le traitement du Sarcome de Kaposi (SK) associé au SIDA chez des patients ayant un faible taux de CD4 (< 200 lymphocytes CD4/mm³) et présentant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues. Caelyx peut être utilisé en tant que chimiothérapie systémique de première intention, ou comme chimiothérapie de seconde intention chez des patients présentant un sarcome de Kaposi associé au Sida dont la maladie a progressé malgré une chimiothérapie préalable, comprenant au moins deux des agents suivants : alcaloïdes de la pervenche, bléomycine et doxorubicine conventionnelle (ou autre anthracycline), ou chez des patients qui y furent intolérants.
- Dans le traitement d'un cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.
- En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté. »

1.3. Posologie

Dans l'extension d'indication :

« CAELYX est administré à 30 mg/m² au 4^{ème} jour du traitement, lors d'un cycle de 3 semaines par bortézomib, en perfusion de 1 heure administrée immédiatement après la perfusion de bortézomib.

Le traitement par bortézomib consiste en une dose de 1,3 mg/m² à J1, J4, J8 et J11 toutes les 3 semaines. L'administration doit être répétée aussi longtemps que les patients présentent une réponse satisfaisante et une bonne tolérance au traitement. L'administration à J4 des deux produits peut être retardée jusqu'à 48 heures si médicalement nécessaire. Les doses de bortézomib devront être espacées d'au moins 72 heures. »

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

| | | |
|---------|---|--|
| L | : | Antinéoplasiques et immunomodulateurs |
| L01 | : | Antinéoplasiques |
| L01D | : | Antibiotiques cytotoxiques et apparentés |
| L01DB | : | Anthracyclines et apparentés |
| L01DB01 | : | Doxorubicine |

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- VELCADE (bortézomib)¹
 - REVLIMID (lénalidomide) en association à la dexaméthasone¹
 - THALIDOMIDE CELGENE (thalidomide)
 - ALKERAN (melphalan)
 - ENDOXAN ASTA (cyclophosphamide)
 - ONCOVIN (vincristine)
 - BICNU (carmustine)
 - INTRONA (interféron alfa 2b)
- Les corticoïdes (prednisone ou dexaméthasone) à forte dose sont utilisés seuls ou en association aux cytotoxiques.

¹ Médicaments indiqués dans le traitement du myélome multiple en progression chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier comporte une étude pivot de phase III. Deux autres études ayant évalué la doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX) hors du champ de l'indication actuelle ne seront donc pas décrites : l'une chez des patients ayant un myélome multiple non traité et l'autre en traitement d'induction avant greffe de cellules souches.

Etude MMY-3001²

L'efficacité et la tolérance de la doxorubicine liposomale pégylée ont été évaluées au cours d'une étude randomisée ouverte ayant comparé l'association doxorubicine liposomale pégylée/bortézomib au bortézomib en monothérapie chez 646 patients atteints d'un myélome multiple en échec ou en rechute à au moins un traitement antérieur.

La randomisation a été stratifiée selon le taux de β 2-microglobuline et la réponse au traitement antérieur (échec ou rechute). Les patients ne devaient pas avoir reçu de bortézomib et ne devaient pas être réfractaires aux anthracyclines (ni avoir reçu plus de 240 mg/m² de doxorubicine ou l'équivalent).

Critère principal de jugement : temps jusqu'à progression défini comme étant le délai entre la randomisation et la survenue de l'un des événements suivants : progression de la maladie ou décès lié à la progression de la maladie.

Critères secondaires de jugement :

- pourcentage de réponse (globale, complète et partielle selon les critères EBMT³)
- survie globale (délai entre la randomisation et le décès quel que soit la cause),
- survie sans progression (délai entre la randomisation et la survenue de l'un des événements suivants : progression de la maladie ou décès quel que soit la cause).

Traitements :

Les patients des 2 groupes ont reçu le bortézomib à la dose 1,3 mg/m² I.V. à J1, J4, J8 et J11 toutes les 3 semaines.

Les patients du groupe doxorubicine liposomale pégylée/bortézomib ont reçu l'anthracycline à la dose de 30 mg/m² I.V. à J4 de chaque cycle.

Résultats :

Trois analyses sont fournies dans le dossier :

- une première analyse intermédiaire prévue au protocole (temps jusqu'à progression dès la survenue de 50% des événements),
- une analyse intermédiaire (temps jusqu'à progression et survie) non prévue au protocole réalisée à la demande de la FDA,
- une autre analyse intermédiaire (survie) non prévue au protocole réalisée à la demande de l'EMA.

L'âge médian des patients était de 61 ans. Tous les patients étaient en bon état général (ECOG 0 : 44% et ECOG 1 : 56%)⁴.

Antérieurement, 56% des patients avaient reçu une greffe de cellules souches et environ 66% des patients avaient reçu au moins 2 lignes de traitement (91% des patients étaient en

² Orłowski R., Nagler A. et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol. 2007 Sep 1;25(25):3892-901.

³ EBMT : European Group for Blood and Marrow Transplantation

⁴ Échelle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) : Grade 0 = Pleinement actif ; Grade 1 = Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais ambulatoire pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes (activité domestique légère, bureau, etc.).

rechute et 9% en échec). La quasi-totalité des patients avaient reçu des corticoïdes (99%) et un agent alkylant (91%), 41% des patients avaient reçu du thalidomide ou du lénalidomide et environ un tiers des patients étaient naïfs d'anthracyclines.

- Critère principal :

Lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole, la médiane du temps jusqu'à progression (critère principal) a été prolongée de 2,8 mois avec l'association doxorubicine liposomale pégylée/bortézomib en comparaison au bortézomib seul : 9,3 mois versus 6,5 mois (HR = 1,82 ; IC_{95%} [1,41 ; 2,35]).

Les résultats des analyses en sous-groupes portant sur le critère principal sont restés en faveur de l'association doxorubicine liposomale pégylée/bortézomib quand ils ont été ajustés aux facteurs pronostiques (taux de β_2 -microglobuline, réponse au traitement initial, score ECOG, greffe de cellules souches préalable, traitements antérieurs par anthracyclines ou par immunomodulateurs).

Tableau 1 : Résultats du critère principal : temps jusqu'à progression (étude MMY-3001)

| | Analyse intermédiaire prévue | | Analyse intermédiaire demandée par la FDA | |
|--|------------------------------|---------------------------|---|-----------------------|
| | 28 avril 2006 | | 28 novembre 2006 | |
| | DLP/ bortézomib N = 324 | Bortézomib N = 322 | DLP/ bortézomib N = 324 | Bortézomib N = 322 |
| Progression ou décès | 30,6% | 46,6% | 56,8% | 69,3% |
| Médiane du temps jusqu'à progression (jours) | 282 [250 ; 338] | 197 [170 ; 217] | 271 [246 ; 298] | 209 [185 ; 222] |
| IC _{95%} (mois) | (9,3 mois) | (6,5 mois) | (8,9 mois) | (6,9 mois) |
| Hazard Ratio | 1,82 | | 1,55 | |
| IC _{95%} | [1,41 ; 2,35] | | [1,27 ; 1,89] | |
| p | 0,000004 | | 0,000013 | |

- Critères secondaires :

- Il n'a pas été observé de différence entre les pourcentages de réponse globale dans les 2 groupes (48% dans le groupe doxorubicine liposomale pégylée/bortézomib dont 43% de réponse partielle et 43% dans le groupe bortézomib dont 40% de réponse partielle).

- Dans l'analyse intermédiaire prévue au protocole, la survie globale n'a pas différé entre les 2 groupes (HR = 0,68 ; IC_{95%} [0,415 ; 1,098]). Deux autres analyses non prévues ont été réalisées avec un suivi plus long. Dans la première, un impact sur la survie globale a été montré (HR = 0,71 ; IC_{95%} [0,507 ; 0,998]). Cependant, cet avantage n'a pas été observé dans la seconde analyse (HR = 0,86 ; IC_{95%} [0,649 ; 1,127]).

L'analyse finale de la survie globale (lorsque 80% des patients seront décédés) sera disponible en 2010.

Tableau 2 : Résultats du critère secondaire : survie globale (étude MMY-3001)

| | Analyse intermédiaire prévue | Analyse intermédiaire demandée par la FDA | Analyse intermédiaire demandée par l'EMA |
|------------------------------------|------------------------------|---|--|
| | 28 avril 2006 | 28 novembre 2006 | 10 août 2007 |
| Médiane de suivi de l'étude (mois) | 3,9 | 10,9 | 18 |
| Mortalité (%) | | | |
| Total | 67/646 (10%) | 139/646 (22%) | 206/646 (32%) |
| DLP/ bortézomib | 28/324 (8,6%) | 58/324 (17,9%) | 96/324 (29,6%) |
| bortézomib | 39/322 (12,1%) | 81/322 (25,2%) | 110/322 (34,2%) |
| Hazard Ratio | 0,68 | 0,71 | 0,86 |
| IC _{95%} | [0,415 ; 1,098] | [0,507 ; 0,998] | [0,649 ; 1,127] |
| p | 0,113 | 0,0476 | 0,265 |

- La médiane de survie sans progression (incluant les décès toutes causes confondues) évaluée au cours d'une analyse secondaire a été de 11,2 mois dans le groupe doxorubicine liposomale pégylée/bortézomib et de 7,3 mois dans le groupe bortézomib seul ($p = 0,000038$).

La Commission note que dans chacun des 2 groupes, contrairement à la pratique, le bortézomib n'a pas été utilisé en association aux corticoïdes.

Du fait de la méthodologie de l'étude réalisée en ouvert, les données de qualité de vie n'ont pas été prises en considération.

3.2. Tolérance

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement pour événement indésirable a été de 27% dans le groupe doxorubicine liposomale pégylée/bortézomib et de 20% dans le groupe bortézomib seul. Les événements indésirables fréquents ayant conduit à l'arrêt de l'administration du bortézomib et de la doxorubicine liposomale pégylée comprenaient : érythrodysesthésie palmo-plantaire, névralgie, neuropathie périphérique, neuropathie sensitive périphérique, thrombocytopénie, baisse de la fraction d'éjection et fatigue.

Le pourcentage d'événements indésirables de grades 3 ou 4 a été plus élevé dans le groupe doxorubicine liposomale pégylée/bortézomib (80%) que dans le groupe bortézomib seul (64%).

Les événements indésirables les plus fréquents, observés dans les deux groupes, ont été hématologiques (50%), gastro-intestinaux (73%), neurologiques (64%) et troubles d'ordre général (64%).

Parmi les événements indésirables rapportés à une fréquence plus élevée dans le groupe doxorubicine liposomale pégylée/bortézomib que dans le groupe bortézomib seul :

- neutropénie de grades 3/4 : 28% vs 14%
- thrombopénie de grades 3/4 : 22% vs 14%
- nausées et vomissements : 40% et 28 % vs 32% et 15%
- stomatite : 16% vs 3%
- érythrodysesthésie palmo-plantaire : 16% vs 0%.

Des événements indésirables cardiaques (10% vs 7%), rénaux (9% vs 7%) et des neuropathies périphériques (4% vs 9%) de grades 3-4 ont été observés à une fréquence similaire dans le groupe doxorubicine liposomale pégylée/bortézomib et dans le groupe bortézomib seul.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de la doxorubicine liposomale pégylée ont été évaluées dans une étude de phase III, randomisée, ouverte, ayant comparé l'association doxorubicine liposomale pégylée/bortézomib au bortézomib en monothérapie chez des patients atteints de myélome multiple en échec ou en rechute à au moins un traitement antérieur.

Les résultats issus d'une analyse intermédiaire planifiée ont montré un gain en termes de médiane de temps jusqu'à progression (critère principal) de 2,8 mois en faveur du groupe doxorubicine liposomale pégylée/bortézomib : 9,3 mois dans le groupe doxorubicine liposomale pégylée/bortézomib versus 6,5 mois dans le groupe bortézomib seul (HR = 1,82 ; IC95% [1,41 ; 2,35]).

La survie globale n'a pas différencié entre les 2 groupes (analyse intermédiaire prévue au protocole : HR = 0,68 ; IC_{95%} [0,415 ; 1,098]).

Le pourcentage d'événements indésirables de grade 3 ou 4 a été plus élevé dans le groupe doxorubicine liposomale pégylée/bortézomib (80%) que dans le groupe bortézomib seul (64%).

En plus de la toxicité neurologique liée au bortézomib, l'association doxorubicine liposomale pégylée/bortézomib a induit une toxicité hématologique, notamment une neutropénie et une thrombopénie de grades 3-4 dans moins d'un tiers des cas.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le myélome multiple est une hémopathie presque toujours fatale dont la médiane de survie est courte (3 à 5 ans).

Il s'agit d'un traitement à visée palliative.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le myélome multiple peut être considéré comme modéré. Celui correspondant à la population, plus restreinte, relevant de l'indication est faible.

L'amélioration de la prise en charge du myélome multiple est un besoin de santé publique.

Au vu des données cliniques disponibles, des stratégies thérapeutiques habituelles, l'éventuel impact attendu pour la spécialité CAELYX en association au VELCADE est difficilement quantifiable (absence de données de survie globale et de qualité de vie) et il ne peut être au maximum que faible.

Il n'est donc pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CAELYX dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Il s'agit d'un traitement de seconde intention et plus, lorsque la greffe de moelle osseuse a déjà été réalisée ou ne peut être envisagée.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

L'association de CAELYX au bortézomib n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au bortézomib seul dans le traitement du myélome multiple en progression après au moins un traitement antérieur et non éligible à une greffe de moelle osseuse.

Cette association constitue un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la stratégie thérapeutique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge des patients ayant un myélome multiple dépend de leur éligibilité ou non à une greffe de moelle osseuse. La séquence optimale de traitement n'est pas consensuelle. Traditionnellement, les traitements de seconde intention comportaient principalement des agents alkylants, des anthracyclines, des corticoïdes, l'interféron et le thalidomide.

L'utilisation du lénalidomide et du bortézomib ont élargi les possibilités thérapeutiques.

Selon la recommandation américaine⁵ NCCN 2009, le bortézomib en monothérapie ou en association à la doxorubicine liposomale pégylée et le lénalidomide associé à la dexaméthasone ont un niveau de preuve supérieur à celui des traitements traditionnels (catégorie 1). En pratique, les traitements sont utilisés en association.

En cas de rechute tardive (délai > 6 mois), il est admis que le traitement initial peut de nouveau être efficace. Dans le cas contraire (rechute précoce), le choix porte sur d'autres médicaments et tient compte de l'état du patient, en particulier de sa fonction rénale.

L'association doxorubicine liposomale pégylée/bortézomib représente une nouvelle option dans le traitement du myélome en échec ou en rechute à au moins une ligne de traitement chez les patients n'ayant pas reçu antérieurement du bortézomib.

4.4. Population cible

La population cible de CAELYX en association au bortézomib est représentée par les patients traités pour myélome multiple en deuxième ligne ou plus et qui ne sont pas éligibles à une greffe de moelle osseuse.

D'après les données de l'institut national de veille sanitaire (InVS)⁶, l'incidence du myélome multiple et des maladies immunoprolifératives en France est passée de 3 565 nouveaux cas par an en 2000 à 4 516 en 2005.

Considérant que le recours à un traitement de deuxième ligne concerne environ 60%⁷ des cas, la population cible incidente de CAELYX serait de l'ordre de 2 700 patients par an dans cette extension d'indication.

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 dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

⁵ National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2009) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf

⁶ Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005 ; Fiche Myélome Multiple et Maladies Immunoprolifératives INVS 30/01/2008 :

http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/donnees_localisation/myelome/myelome.pdf

⁷ Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2004;79:867-874.

AVIS DE LA COMMISSION

10 décembre 2003

CAELYX 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion

Flacon de 10 ml, boîte de 1

Flacon de 25 ml, boîte de 1 et 10

Lab. SCHERING PLOUGH

chlorhydrate de doxorubicine sous une forme liposomale pégylée

Liste I - Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM européenne : 21 juin 1996 – Rectificatif : 24 octobre 2000 –
10 janvier 2003 (extension d'indication dans le cancer du sein métastatique)

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication « En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté. »

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

chlorhydrate de doxorubicine sous une forme liposomale pégylée

1.2. Originalité

CAELYX est une formulation liposomale pégylée de chlorhydrate de doxorubicine.

1.3. Indications

CAELYX est indiqué :

- dans le traitement du sarcome de Kaposi (SK) associé au SIDA chez les patients ayant un faible taux de CD4 (inf. à 200 lymphocytes CD4/mm³) et présentant des lésions cutané-muqueuses ou viscérales étendues. CAELYX peut être utilisé en tant que chimiothérapie systémique de première intention ou comme chimiothérapie de seconde intention chez des patients présentant un sarcome de Kaposi associé au SIDA dont la maladie a progressé malgré une chimiothérapie préalable, comprenant au moins deux des agents suivants : vinca alcaloïde, bléomycine et doxorubicine conventionnelle (ou autre anthracycline), ou chez des patients qui y furent intolérants.

- dans le traitement d'un cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.

- En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté.

1.4. Posologie

Cf RCP

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

| | | |
|----|---|--|
| L | : | Antinéoplasiques et immunomodulateurs |
| 01 | : | Antinéoplasiques |
| D | : | Antibiotiques cytotoxiques et apparentés |
| B | : | Anthracyclines et apparentés |
| 01 | : | Doxorubicine |

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison : anthracyclines et apparentés
doxorubicine (ADRIBLASTINE) et spécialités à base de doxorubicine
épirubicine (FARMORUBICINE)
doxorubicine liposomale (MYOCET)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

2.3.1 Agents alkylants :
cyclophosphamide (ENDOXAN)
ifosfamide (HOLOXAN)

2.3.2 Antimétabolites
méthotrexate (METHOTREXATE BELLON) et spécialités à base de méthotrexate
capécitabine (XELODA)
5-fluorouracile (FLUOROURACILE ICN) et spécialités à base de 5-fluorouracile

2.3.3 Alcaloïdes
vinorelbine (NAVELBINE)

2.3.4 Autres cytostatiques
paclitaxel (TAXOL)
docétaxel (TAXOTERE)
trastuzumab (HERCEPTIN)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Une étude ouverte randomisée a comparé CAELYX à la doxorubicine chez 509 patientes en première ligne de traitement d'un cancer du sein métastatique. L'objectif de l'étude était de démontrer la non-infériorité de CAELYX par rapport à la doxorubicine en terme de survie sans progression (SSP) (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% pour le risque relatif: 0,8) et la supériorité de CAELYX par rapport à la doxorubicine en termes de tolérance cardiaque.

254 patientes ont reçu CAELYX 50 mg/m² toutes les 4 semaines et 255 autres patientes ont reçu de la doxorubicine 60 mg/m² toutes les 3 semaines. Le traitement a été poursuivi dans les deux groupes jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une cardiotoxicité inacceptable.

Critères de jugement principaux :

- Survie sans progression
- Cardiotoxicité :
 - diminution ≥ 20 points de la valeur de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) de base avec une FEVG finale normale
 - diminution ≥ 10 points de la valeur de la FEVG de base avec une FEVG finale en dessous de la normale de référence
 - signe clinique ou symptôme d'insuffisance cardiaque

Critères de jugement secondaires :

- Survie globale
- Réponse clinique tumorale
- Qualité de vie

Résultats :

Survie sans progression

| | Médiane SSP | p | Risque relatif | 95% IC pour RR |
|------------------------|-------------|----|----------------|----------------|
| CAELYX N= 254 | 6,9 mois | ns | 1 | 0,82 - 1,22 |
| Doxorubicine N= 255 | 7,8 mois | | | |

La non infériorité de CAELYX par rapport à la doxorubicine a été montrée en termes de survie sans progression (à noter que le choix de la borne de non infériorité est discutable).

Les réponses tumorales objectives ont été de 33% dans le bras Caelyx et de 38% dans le bras doxorubicine (NS). La survie globale (médiane) a été de 21 mois dans le bras Caelyx et de 22 mois dans le bras Doxorubicine (NS).

Les arrêts de traitement pour progression de la maladie ont été de 28% dans le groupe doxorubicine et 43% dans le groupe Caelyx.

Cardiotoxicité

| | CAELYX N=254 | doxorubicine N=255 |
|-----------------------------|-----------------|-----------------------|
| Diminution de la FEVG | 10 | 48 |
| Avec signe ou symptôme d'IC | 0 | 10 |
| Sans signe ou symptôme d'IC | 10 | 38 |

En prenant en compte la dose cumulée d'antracycline, l'analyse de la cardiotoxicité a montré que le risque de développer un effet cardiaque était significativement plus faible avec CAELYX qu'avec la doxorubicine (RR=3,16, $p<0,001$). A des doses cumulées supérieures à 450 mg /m², aucun effet cardiaque n'a été rapporté avec CAELYX.

3.2. Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour effets indésirables autres que cardiaques ont été plus fréquents dans le bras Caelyx : 22% que dans le bras doxorubicine : 9,4%.

Parmi les effets indésirables rapportés dans le groupe CAELYX, une érythrodysesthésie palmo-plantaire a été notée dans 48% des cas, une stomatite dans près de 20% des cas et une réaction à la perfusion dans 12% des cas.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer du sein métastatique engage le pronostic vital ;
Il s'agit d'un traitement à visée curative ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
Cette spécialité est un médicament de première intention ;
Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Le niveau de service médical rendu par CAELYX est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Bien que les libellés d'indication de CAELYX et de doxorubicine dans le cancer du sein ne soient pas strictement superposables, CAELYX présente une ASMR modérée (de niveau III) chez les patients à risque cardiaque augmenté par rapport à la doxorubicine, en termes de tolérance cardiaque.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Au stade métastatique du cancer du sein, un traitement systémique (chimiothérapie, hormonothérapie) améliore souvent la qualité de vie et peut prolonger la survie. La chimiothérapie peut comporter un taxane seul ou associé soit à une anthracycline soit à la capécitabine. La monothérapie par capécitabine ou navelbine est utilisée ainsi que des associations pouvant contenir du fluorouracile. CAELYX en monothérapie peut être employé chez les patients à risque cardiaque augmenté c'est à dire une valeur de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure à 45%.

4.4. Population cible

Selon les données du rapport Louis Harris 2001 sur le cancer du sein métastatique, 24 500 patientes ont présenté en 2001 un cancer du sein métastatique. Parmi ces patientes, 20% auraient eu un cancer du sein diagnostiqué au stade métastatique d'emblée.

Le pourcentage de patientes avec un risque cardiaque augmenté est estimé à partir des hypothèses suivantes :

- la fréquence de l'insuffisance cardiaque dans la population générale est d'environ 1%
- la fréquence de chimiothérapies antérieures chez des patientes atteintes d'un cancer du sein aux stades métastatiques non diagnostiqué d'emblée avec anthracyclines à forte dose (ce qui est susceptible d'augmenter le risque d'atteinte cardiaque) soit la moitié des 40% de patientes ayant reçu une anthracycline.
- la fréquence d'un recours antérieur à la radiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein aux stades métastatiques non diagnostiqué d'emblée, soit

environ 15%. On considère préférentiellement l'irradiation sur le sein gauche soit 7.5%.

En conséquence, la population avec un risque cardiaque augmenté dans le cancer du sein métastatique serait environ :

- 1% des patientes avec un cancer du sein diagnostiqué d'emblée métastatique
 - 20% à 30% des patientes avec un cancer du sein ayant subi un traitement potentiellement cardiotoxique avant évolution à un stade métastatique
- soit entre 4 000 à 6 000 patientes.

La population cible de CAELYX peut donc être estimée entre 4000 et 6000 patientes.

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.

AVIS DE LA COMMISSION

7 mars 2001

CAELYX 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion

Flacon de 10 ml, boîte de 1

Flacon de 25 ml, boîte de 1 et 10

Lab. SCHERING PLOUGH

Doxorubicine

Liste I - Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM européenne : 21 juin 1996

Extension d'indication thérapeutique : 24 octobre 2000

CAELYX en flacon de 10 ml : Inscrit sur la liste « Collectivités »

Caractéristiques de la demande :

Flacon de 10 ml, boîte de 1 : Extension d'indication dans le

Traitement du cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.

Flacon de 25 ml, boîte de 1 et 10 :

Demande d'inscription sur la liste « Collectivités »

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif

Doxorubicine

Originalité

CAELYX a obtenu le 24 octobre 2000 une extension d'indication dans le traitement du cancer de l'ovaire à un stade avancé en deuxième intention.

Indications thérapeutiques

CAELYX est indiqué dans le traitement du :

- Sarcome de Kaposi (SK) associé au SIDA chez les patients ayant un faible taux de CD4 (inf. à 200 lymphocytes CD4/mm³) et présentant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues. CAELYX peut être utilisé en tant que chimiothérapie systémique de première intention ou comme chimiothérapie de seconde intention chez des patients présentant un sarcome de Kaposi associé au SIDA dont la maladie a progressé malgré une chimiothérapie préalable, comprenant au moins deux des agents suivants : vinca alcaloïde, bléomycine et doxorubicine conventionnelle (ou autre anthracycline), ou chez des patients qui y furent intolérants.

Depuis le 24 octobre 2000 :

- **Cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.**

Posologie

CAELYX présente des propriétés pharmacocinétiques spécifiques et ne doit pas être remplacé par d'autres formulations de chlorhydrate de doxorubicine.

Cancer de l'ovaire :

CAELYX est administré par voie intraveineuse à la dose de 50 mg/m² une fois toutes les 4 semaines tant que la maladie ne progresse pas et que la patiente continue à tolérer le traitement.

Pour des doses inférieures à 90 mg : diluer CAELYX dans 250 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion.

Pour des doses supérieures ou égales à 90 mg : diluer CAELYX dans 500 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion.

Afin de minimiser le risque de réactions à la perfusion, la dose initiale est administrée à une vitesse inférieure à 1 mg/minute. Si aucune réaction à la perfusion n'est observée, les perfusions ultérieures de CAELYX peuvent être administrées sur une période de 60 minutes

« Sarcome de Kaposi associé au SIDA » (cf RCP)

« Pour tous les patients »(cf RCP)

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

Code ATC : L01DB01

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs
01 : Antinéoplasiques
D : Antibiotiques cytotoxiques et apparentés
B : Anthracyclines et apparentés
01 : Doxorubicine

Classement dans la nomenclature ACP

L : Anticancéreux et immunosuppresseurs
C2 : Tumeurs malignes
P2 : Cytotoxiques
P2-1 : Substances agissant par interférence avec duplication de l'ADN,
ou sa transcription
P2-1-2: Agents intercalants

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments de comparaison

- Les anthracyclines indiquées dans le traitement du cancer de l'ovaire

- Spécialités à base de doxorubicine :

ADRIBLASTINE
DOXORUBICINE DAKOTA PHARM

- Autres

FARMORUBICINE (épirubicine)

- Autres spécialités indiquées dans le traitement du cancer de l'ovaire

ENDOXAN (cyclophosphamide)
HOLOXAN (ifosfamide)
HYCAMTIN (topotécan)
TAXOL (paclitaxel)

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et des données comparatives

Une étude de phase III comparant CAELYX à l'HYCAMTIN (topotécan) a inclus 474 patientes atteintes d'un carcinome épithélial de l'ovaire en échec après une chimiothérapie de première ligne à base de platine.

Le rapport efficacité/effets indésirables de CAELYX est comparable à celui de l'HYCAMTIN.

Les effets indésirables de CAELYX sont essentiellement :

- Myélosuppression faible à modérée
- Syndrome main pied (de grade supérieur à 3 dans 23 % des cas)
- Stomatite

Aucune étude sur la qualité de vie n'a été présentée.

Service médical rendu

Le cancer ovarien à un stade avancé est une affection grave.

Le rapport efficacité/effets indésirables du CAELYX est moyen dans cette indication.

CAELYX est un traitement de deuxième intention dans cette indication.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le service médical rendu de CAELYX est modéré dans le traitement du cancer de l'ovaire à un stade avancé.

Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement du cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine, CAELYX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres doxorubicines.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement du cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.

AVIS DE LA COMMISSION
Réunion n°15 du 19 février 1997

CAELYX 2mg/ml, suspension à diluer, flacon de 10 ml

Lab. SP EUROPE

chlorhydrate de doxorubicine

Liste I

Date de l'AMM européenne centralisée : 21 juin 1996

Caractéristique de la demande : Inscription Collectivités.

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L-AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif

Cette spécialité a pour principe actif la doxorubicine, cytotoxique de la famille des anthracyclines.

Originalité

La doxorubicine est un principe actif déjà connu, utilisé sous le nom de ADRIBLASTINE et DOXORUBICINE DAKOTAPHARM, poudre pour usage parentéral, dans le traitement de nombreux cancers et de lymphomes.

La formulation galénique de CAELYX 2 mg/ml suspension est nouvelle. Il s'agit d'une préparation liposomale de doxorubicine formulée dans le but d'obtenir une activité prolongée et ciblée.

Propriétés pharmacodynamiques

Le mécanisme exact de l'activité anti-tumorale de la doxorubicine n'est pas connu. Il semble que l'inhibition de l'ADN, de l'ARN et de la synthèse protéique soit responsable du principal effet cytotoxique. C'est probablement le résultat de l'intercalation de l'anthracycline entre les paires de bases adjacentes de l'ADN dans la double hélice, ce qui empêche son déroulement en vue de sa réplication.

Pharmacocinétique

CAELYX est une formulation liposomale pégylée de chlorhydrate de doxorubicine, ayant une longue durée de circulation sanguine, ce qui permet une concentration plus élevée de doxorubicine dans les tumeurs du sarcome de Kaposi qu'au niveau de la peau normale.

La pharmacocinétique plasmatique de CAELYX chez l'homme diffère de façon significative de celle rapportée dans la littérature concernant les préparations standards de chlorhydrate de doxorubicine.

La doxorubicine devient disponible lorsque les liposomes s'extravasent et pénètrent dans le compartiment tissulaire. A doses équivalentes, les valeurs de la concentration plasmatique et les valeurs de l'AUC de CAELYX sont significativement plus élevées que celles observées avec les préparations de chlorhydrate de doxorubicine standard. Chez les patients recevant 20 mg/m² de CAELYX, la concentration de doxorubicine totale dans les lésions du sarcome de Kaposi se situait

dans une médiane de 19 fois plus élevée que dans la peau normale 48 heures après le traitement.

Indications thérapeutiques

CAELYX est indiqué dans le sarcome de Kaposi associé au SIDA chez des patients ayant un faible taux de CD4 (< 200 lymphocytes CD4/mm³) et présentant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues.

CAELYX peut être utilisé en tant que chimiothérapie systémique de première intention ou chimiothérapie de seconde intention chez des patients atteints d'un sarcome de Kaposi associé au SIDA dont la maladie a progressé malgré une chimiothérapie préalable comprenant au moins deux des agents suivants : vinca alcaloïdes, bléomycine et doxorubicine (ou autre anthracycline), ou chez des patients qui y furent intolérants.

Posologie

CAELYX doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines. Un intervalle inférieur à 10 jours doit être évité car on ne peut écarter le risque d'accumulation et de toxicité accrue. Les patients doivent être traités deux à trois mois afin d'obtenir une réponse thérapeutique. Le traitement doit être poursuivi autant qu'il est nécessaire pour maintenir une réponse thérapeutique.

CAELYX, dilué dans 250 ml d'une solution de glucose à 5 %, doit être administré en perfusion intraveineuse sur 30 minutes. **NE JAMAIS** administrer le médicament sous forme de bolus ou de suspension non diluée. Il est recommandé de brancher en Y la perfusion de CAELYX sur une perfusion de solution glucosée à 5 % pour obtenir une meilleure dilution et minimiser le risque de thrombose ou d'extravasation. CAELYX ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Chez les patients insuffisants hépatiques : Chez un petit nombre de patients ayant une fonction hépatique altérée (bilirubinémie jusqu'à 4 mg/dl) et qui ont reçu 20 mg/m² de CAELYX, il n'y a pas eu de modification de la clairance et de la demi-vie terminale de CAELYX. Néanmoins, dans l'attente de données complémentaires, la dose de CAELYX doit être réduite chez les patients ayant une fonction hépatique altérée, du fait de l'expérience acquise avec le chlorhydrate de doxorubicine conventionnel. Avant toute administration de CAELYX, la fonction hépatique devra être évaluée par les examens de laboratoire habituels tels que le dosage des transaminases (ALAT/AST), des phosphatases alcalines et de la bilirubine. Si le taux de bilirubine sérique s'élève, il est recommandé de réduire la dose de CAELYX comme suit : en cas de valeur comprise entre 1,2 et 3,0 mg/dl n'administrer que la moitié de la dose normale et en cas de valeur >3 mg/dl n'administrer que le 1/4 de la dose normale.

Chez les patients insuffisants rénaux : La doxorubicine étant métabolisée par le foie et excrétée dans la bile, aucune modification de la posologie n'est nécessaire.

Chez les patients splénectomisés : L'expérience clinique est insuffisante pour recommander le CAELYX chez les splénectomisés.

Chez les enfants : La tolérance et l'efficacité chez les moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Chez les sujets âgés : La tolérance et l'efficacité chez les patients de plus de 60 ans n'ont pas été établies.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

| | | |
|----|---|--|
| L | : | Antinéoplasiques et immunomodulateurs |
| O1 | : | Antinéoplasiques |
| D | : | Antibiotiques cytotoxiques et apparentés |
| B | : | Anthracyclines et apparentés |
| O1 | : | Doxorubicine |

Classement dans la nomenclature ACP

| | | |
|--------|---|--|
| L | : | Anticancéreux et immunosupresseurs |
| C2 | : | Tumeurs malignes |
| P2 | : | Cytostatiques |
| P2-1 | : | Substances agissant par interférence avec la duplication de l'ADN, ou sa transcription |
| P2-1-2 | : | Agents intercalants |
| J | : | Antiinfectieux |
| C5 | : | Sida |
| P2 | : | Autres |
| P2-4 | : | Divers |

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre de classements effectués ci-dessus

Les médicaments à même visée thérapeutique sont les médicaments cytotoxiques utilisés seuls ou en association (adriamycine, bléomycine, vinblastine, vincristine), les interférons α (ROFERON, INTRONA) et une préparation liposomale de daunorubicine: la spécialité DAUNOXOME.

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence
DAUNOXOME 50 mg/25 ml, émulsion pour perfusion, flacon de 25 ml

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Le dossier clinique comporte huit études réalisées chez plus de 1000 patients afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'un traitement par CAELYX dans le sarcome de Kaposi lié au SIDA.

Une étude de phase III, multicentrique et randomisée réalisée chez environ 250 patients, a permis de comparer l'efficacité et la tolérance de CAELYX 20 mg/m² toutes les deux semaines à celles d'une polychimiothérapie par ABV (adriamycine 20 mg/m², bléomycine 10 u/m² et vincristine 1 mg) toutes les 2 semaines. Les taux de réponses sont significativement en faveur de CAELYX ainsi que l'évaluation de la qualité de vie.

Une autre étude de phase III, multicentrique et randomisée, réalisée chez environ 240 patients, a permis de comparer l'efficacité et la tolérance de CAELYX 20 mg/m² toutes les trois semaines à celles d'un traitement par BV (bléomycine 15 u/m² et vincristine 1,4 mg/m²) toutes les 3 semaines. Les taux de réponse étaient significativement en faveur de CAELYX.

Lors des études ouvertes et des essais contrôlés chez les patients atteints de sarcome de Kaposi associé au SIDA, CAELYX a montré une hématotoxicité semblable à celle de la polychimiothérapie et une toxicité moindre en ce qui concerne les alopecies et les neuropathies.

Service médical rendu

Le sarcome de Kaposi est une maladie grave, responsable d'une morbidité importante et d'un préjudice esthétique et psychologique.

Dans les formes évolutives (Kaposi extensif ou viscéral) et chez les patients dont le taux de CD4 est inférieur à 200/mm³ CAELYX a démontré son efficacité et une tolérance acceptable.

Les seules alternatives thérapeutiques sont la polychimiothérapie cytotoxique et DAUNOXOME.

La place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique de cette affection est notable.

Amélioration du service médical rendu

Bien qu'il n'y ait pas d'études comparatives par rapport à la spécialité DAUNOXOME, compte tenu de la simultanéité du développement des deux spécialités, la commission estime que l'efficacité et la tolérance des spécialités CAELYX ET DAUNOXOME sont du même ordre.

En conséquence la spécialité CAELYX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la spécialité DAUNOXOME.

Stratégie thérapeutique recommandée

Dans le cadre des indications thérapeutiques strictes de l'AMM, dans le cas où le taux de lymphocytes T4 est inférieur à $200/\text{mm}^3$, l'interféron alpha est dépourvu d'efficacité et les cliniciens ont recours à une polychimiothérapie cytotoxique efficace à court terme dans la mesure où sa tolérance n'autorise que rarement des traitements de longue durée ou à dose curative efficace.

En conséquence, de même que DAUNOXOME, CAELYX est une alternative thérapeutique intéressante qui devrait à terme se substituer à cette polychimiothérapie.

Analyse des données épidémiologiques en fonction des caractéristiques de la maladie

12 à 14 % des cas de SIDA déclarés annuellement présentent un Sarcome de Kaposi, soit environ 600 à 750 cas par an sans que l'on puisse préciser le nombre de formes extensives ou viscérales.

L'incidence cumulative en France (depuis le début de l'épidémie) des cas de SIDA est de l'ordre de 42 262 cas au 30 juin 1996.

A cette date, le nombre de sujets atteints du Sida en vie est de l'ordre de 17 000 à 19 000 sujets.

Incidence annuelle : en France, le nombre de nouveaux cas de Sida a augmenté de 7,8 % de 1993 à 1994 puis est restée stable (6000 nouveaux cas en 1995).

La prévalence des sujets séropositifs serait de l'ordre de 150 000 sujets.

Selon la mission Sida, 55 000 patients infectés par le VIH seraient suivis à l'hôpital par an.

Parmi eux :

| | | |
|---------|---|--|
| . 28,3% | : | 15 500 au stade Sida |
| . 23,1% | : | 12 700 avec $\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$ |
| . 19,3% | : | 10 615 avec $200 < \text{CD4} < 350$ |
| . 14,4% | : | 8 000 avec $350 < \text{CD4} < 500$ |

. 14,9% : 8 200 avec CD4 > 500

Recommandations de la Commission de la Transparence :

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Réunion n° 19 du 23 avril 1997

Nouvel examen de la spécialité

CAELYX 2 mg/ml. suspension à diluer. flacon de 10 ml

Lab. SP EUROPE

Suite aux observations du laboratoire, l'avis de la commission du 19 février 1997 est modifié comme suit :

Dans la rubrique : **Amélioration du service médical rendu**

lire :

Bien qu'il n'y ait pas d'études comparatives par rapport à la spécialité DAUNOXOME, compte tenu de la simultanéité du développement des deux spécialités, la commission estime que l'efficacité et la tolérance des spécialités CAELYX ET DAUNOXOME sont du même ordre.

En conséquence la spécialité CAELYX partage l'amélioration du service médical rendu de la spécialité DAUNOXOME qui est modeste (niveau III) en terme de tolérance et de commodité d'emploi par rapport à la stratégie thérapeutique actuellement préconisée (polychimiothérapie cytotoxique).