

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
9 juillet 2014

DAUNOXOME 2 mg/ml, dispersion liposomale injectable

Boîte de 1 flacon de 50 ml (CIP : 34009 560 0636 0 0)

Laboratoire NOVEX PHARMA

DCI	Daunorubicine
Code ATC (2012)	L01DB02 (Agents antinéoplasiques - anthracyclines et apparentés)
Motif de l'examen	Réévaluation de l'ASMR suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 10 octobre 2013 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement du sarcome de Kaposi cutanéomuqueux extensif ou viscéral, chez des patients à un stade avancée de l'infection par le VIH (CDA < 200/mm³) »

SMR	Important uniquement chez les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH (CDA < 200/mm³) avec maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, n'atteignant pas une réponse complète sous ARV
ASMR	Chez les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH (CDA < 200/mm³) 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez les rares patients n'atteignant pas une réponse complète sous ARV, DAUNOXOME (daunorubicine), anthracycline, représente une alternative à la doxorubicine (CAELYX), lorsqu'une anthracycline est préconisée à savoir, selon les recommandations précitées, chez les patients avec : - MK cutanée invalidante pour limiter la progression des lésions, - MK évoluée notamment en présence de lésions viscérales ; - MK chez des patients échappant aux antirétroviraux.
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (nationale)	Date initiale: 20 août 1996 L'AMM était accompagnée d'une demande d'études complémentaires (103-24) dans le sarcome de Kaposi associé au SIDA avec atteinte pulmonaire qui a été publiée en 1998 (Tulpule et al.).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière Médicament de prescription réservée à certains spécialistes (en cancérologie, hématologie, oncologie médicale) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement	
Classification ATC	2012 L L01 L01D L01DB L01DB02	Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs Agents antinéoplasiques Antibiotiques cytotoxiques et apparentés Anthracyclines et apparentés Daunorubicine

02 CONTEXTE

Dans le cadre de la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Organisation des Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur l'ASMR de spécialités, dont la spécialité **DAUNOXOME 2 mg/ml, dispersion lisosomale injectable**, objet du présent avis.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement du sarcome de Kaposi cutanéomuqueux extensif ou viscéral, chez des patients à un stade avancée de l'infection par le VIH (CDA < 200/mm³) »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

La maladie de Kaposi (MK), anciennement appelée sarcome de Kaposi (SK), n'est plus considérée aujourd'hui comme un cancer.

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'HHV8. Elle repose sur un processus prolifératif mésenchymateux concernant les cellules des systèmes sanguin et lymphatique, induit

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

par des facteurs de croissance viraux, notamment l'interleukine 6 de l'herpès virus humain type 8 (HHV8)

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 pour laquelle le dépistage repose sur un examen attentif de la peau et des muqueuses. Elle est associée à une mortalité exceptionnelle.

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge de la MK a évolué depuis l'arrivée du VIH ; en effet, au début de la maladie, la MK représentait souvent un des premiers signes diagnostiques du VIH. Ainsi, la prise en charge de cette maladie reposait sur des chimiothérapies systémiques. Avec le développement des ARV et la prise en charge précoce des patients, l'incidence de la MK a considérablement diminué.

Ainsi, chez un patient naïf d'antirétroviraux, le traitement antirétroviral est désormais le traitement de fond de la MK avec à terme (6 à 12 mois), une réponse complète chez la grande majorité des patients.

Dans les MK cutanées invalidantes, l'adjonction d'emblée de thérapeutiques locales adjuvantes peut être discutée avec un oncodermatologue : laser, cryothérapie ou acide rétinoïque gel topique ou radiothérapie.

Une chimiothérapie systémique de 2 à 3 mois par doxorubicine ou daunorubicine liposomale peut être discutée pour limiter la progression des lésions dans le contexte de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS).

Dans le cas de MK évoluée, notamment en présence de lésions viscérales (en particulier pulmonaires) ou devant une poussée sévère contemporaine d'une reconstitution immunitaire, il est recommandé d'instaurer, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), une chimiothérapie systémique, parallèlement au traitement antirétroviral. Celle-ci peut également être proposée en cas de survenue de MK chez un patient échappant aux antirétroviraux. La doxorubicine liposomale administrée à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines doit être préférée, la daunorubicine liposomale peut être proposée en alternative à la dose de 40 à 60 mg/m² toutes les deux semaines.

En cas d'échec des anthracyclines (environ 50 % des patients dans les études menées avant les 2000), on peut proposer l'usage des taxanes, paclitaxel ou docetaxel, qui ont montré une efficacité de l'ordre de 60 % dans cette situation. En Europe, seul le paclitaxel, à la dose de 100 mg/m² tous les 15 jours, a l'AMM dans cette indication.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres anthracyclines, indiquées dans la prise en charge du sarcome de Kaposi.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
CAELYX (doxorubicine liposomale) Schering Plough	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 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.	19/02/1997	SMR important ASMR V par rapport à Daunoxome (développement simultané)	oui

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

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

06.2 Autres technologies de santé

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

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent est la doxorubicine liposomale (CAELYX) l'autre anthracycline liposomale indiquée dans le traitement du sarcome de Kaposi.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Date
Allemagne	Oui	19/03/1996
Autriche		29/03/1996
Danemark		19/03/1996
Finlande		05/02/1996
Irlande		19/03/1996
Italie		09/07/1997
Norvège		15/04/1997
Pays-Bas		13/02/1996
Portugal		30/03/1996
Royaume-Uni		12/10/1995
Brésil		04/09/1997
Etats-Unis		08/04/1996

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	20 novembre 1996 Inscription Collectivités
Indication	Traitement du sarcome de Kaposi cutanéomuqueux extensif ou viscéral, chez des patients à un stade avancé de l'infection par le VIH (CD4 < 200/mm ³).
SMR (libellé)	Le sarcome de Kaposi est une pathologie 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 , la DAUNOXOME a démontré son efficacité et une tolérance acceptable. La seule alternative thérapeutique est une polychimiothérapie cytotoxique. La place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique de cette affection est notable.
ASMR (libellé)	DAUNOXOME représente une amélioration du service médical rendu 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

Le laboratoire a fait état de deux nouvelles études qui ont évalué l'intérêt de DAUNOXOME (daunorubicine) dans le traitement de la maladie de Kaposi :

- L'étude de Cooley et al. 2007⁴, étude clique randomisée, qui a comparé l'efficacité de la daunorubicine à la doxorubicine liposomale en termes de bénéfice clinique (amélioration des symptômes) chez 79 patients, traités entre 1996 et 2000.
- L'étude de Rosenthal et al 2002⁵, étude rétrospective de phase IV, qui a évalué l'efficacité de la daunorubicine dans une cohorte de patients français traités entre septembre 1996 et septembre 1997.

Le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 25 mai 2011 au 24 mai 2012 a également été fourni.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données initiales (avis CT du 20/11/1996)

« Le dossier clinique comporte notamment 8 études de phase II (étude d'efficacité en ouvert) regroupant 135 malades et une étude de phase III randomisée en ouvert comparant la Daunoxome (40 mg/m³) à une chimiothérapie de type ABV (adriamycine 10 mg/m³, bléomycine 15U, vincristine 1 mg).

L'étude de phase III regroupe 232 patients présentant à l'inclusion les facteurs pronostics suivants : CD4 < 100/mm³, présence d'une atteinte viscérale, score de Karnofsky < 80, traitement initial par AZT.

Les taux de réponse sont du même ordre dans les 2 groupes. Aucune différence significative n'est observée en termes de score de Karnofsky, de variation du poids ou de qualité de vie.

En termes de tolérance, la Daunoxome présente moins d'effets indésirables que le groupe ABV, en ce qui concerne l'alopécie et la survenue de neuropathies.

Au plan de la tolérance hématologique, il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes.

Au plan cardiaque, la tolérance est bonne.

Globalement, l'efficacité de la Daunoxome semble équivalente à la polychimiothérapie incluant l'adriamycine, la bléomycine et la vincristine avec une bonne tolérance au plan cardiaque et moins d'effets indésirables en ce qui concerne l'alopécie et les neuropathies ».

9.1.2 Etude de Cooley 2007⁴

Méthode : étude comparative de la daunorubicine liposomale (40 mg/m² toutes les deux semaines, 6 cycles) versus doxorubicine liposomale (20 mg/m² toutes les deux semaines, 6 cycles) prospective randomisée (3 :1) en double aveugle évaluant l'efficacité de ces deux traitements par rapport à l'état initial en termes de taux de réponse (bénéfice clinique) chez 79 patients avec maladie de Kaposi.

⁴ Cooley T, Henry D, Tonda M, Sun S, O'Connell M, Rackoff W. A randomized, double-blind study of pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Oncologist* 2007; 12: 114-23.

⁵ Rosenthal E, Poizot-Martin I, Saint-Marc T, Spano JP, Cacoub P, and the DNX Study Group. Phase IV study of liposomal daunorubicin (DAUNOXOME) in AIDS-related Kaposi sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 57-9.

Cette étude, qui a évalué des patients traités entre 1996 et 2000, 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.

Cette étude n'a pas été conçue pour comparer les deux traitements entre eux, la daunorubicine ayant été utilisée dans cette étude uniquement comme bras contrôle.

Critères d'inclusion : Patients atteints de sarcome de Kaposi associé au SIDA nécessitant une chimiothérapie systémique (quels que soient les traitements antérieurs) avec :

- Une espérance de vie d'au moins 120 jours,
- Au moins 5 lésions cutanéomuqueuses,
- Au moins un des symptômes suivants :
 - o Œdème associé au sarcome de Kaposi au niveau des extrémités, de la région génitale ou de la face, avec retentissement fonctionnel,
 - o Sarcome de Kaposi pulmonaire⁶,
 - o Sarcome de Kaposi gastro-intestinal⁶,
 - o Douleur associée au sarcome de Kaposi modérée ou sévère malgré l'usage d'antalgiques,
 - o Lésions associées au sarcome de Kaposi qui, selon l'opinion du patient, sont défigurantes et associées à une altération de l'image de soi ou des activités quotidiennes.
- Une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\geq 50\%$,
- Un score de performance de Karnofsky $\geq 40\%$,
- Hémoglobine ≥ 9 g/dl, neutrophiles $\geq 1200/\text{mm}^3$, plaquettes $\geq 75000/\text{mm}^3$,
- Bilirubine < 2 LSN, créatinine < 2 LSN.

Critères de non inclusion, notamment : Patients traités pour le sarcome de Kaposi dans les 14 jours précédant l'entrée dans l'étude par l'un des deux produits de l'étude, pathologie cardiaque avec retentissement fonctionnel, infection opportuniste dans les quatre semaines précédant l'entrée dans l'étude, insuffisance respiratoire non liée au sarcome de Kaposi (saturation en oxygène $< 90\%$).

Traitement :

- Daunorubicine 40 mg/m^2 toutes les deux semaines, 6 cycles, n=19,
- Doxorubicine 20 mg/m^2 toutes les deux semaines, 6 cycles, n=60.

Critères de jugement principaux : taux de patients avec bénéfice clinique observé à l'issue des 6 cycles de traitement par rapport à l'état initial (analyse Kaplan Meier). Le bénéfice clinique était défini par :

- une amélioration pendant au moins 28 jours dans au moins une des 5 catégories de symptômes liés au sarcome de Kaposi, en l'absence de progression de la maladie ou de toxicité sévère liée au traitement,

Ou

- une amélioration pendant au moins 28 jours dans au moins une des 5 catégories de symptômes liés au sarcome de Kaposi associé, en l'absence de progression de la maladie ou de toxicité sévère liée au traitement, sans aggravation des autres catégories de symptômes et sans intensification du traitement médical durant cette période (approche conservative).

RÉSULTATS :

Après 6 cycles de traitements, un bénéfice clinique a été observé chez 48/60 (80%) patients du groupe doxorubicine pour une durée médiane de 62 jours [28 ; 107]. Avec l'approche conservative,

⁶ symptomatique et évaluable, documenté par bronchoscopie dans les trois mois précédant l'entrée dans l'étude, mesurable par radiographie ou tomographie et non associé à une autre manifestation du sida.

un bénéfice clinique a été observé chez 22/60 (36,7%) patients pour une durée médiane de 42 jours [28 ; 106].

Après 6 cycles de traitements, un bénéfice clinique a été observé chez 12/19 (63,2%) patients du groupe daunorubicine (DAUNOXOME) pour une durée médiane de 55 jours [28 ; 84]. Avec l'approche conservative, un bénéfice clinique a été observé chez 3/19 (15,8%) patients. Chez ces patients la durée médiane n'a pu être calculée dans la mesure où le test de Kaplan Meier estimé à chaque point était supérieur à 50%.

Compte-tenu de la méthodologie de cette étude, les résultats purement descriptifs observés sont difficilement interprétables.

9.1.3 Etude de Rosenthal⁵

Cette analyse rétrospective descriptive avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la daunorubicine dans le traitement de patients VIH avec sarcome de Kaposi.

Les patients inclus dans cette analyse (n=94) étaient des patients français avec une maladie de Kaposi prouvée histologiquement et traités par au moins un cycle de daunorubicine dans 13 hôpitaux hospitalo-universitaires. Cette étude, qui a analysé des patients traités entre septembre 1996 et septembre 1997, 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.

Pour chaque patient les données ont été collectées à l'inclusion, après chaque cycle de daunorubicine et à la fin de l'analyse (premier trimestre 1998).

Caractéristiques à l'inclusion :

- 80% des patients avaient reçu un traitement cytotoxique avant le premier cycle de daunorubicine,
- le taux de CD4+ moyen était de 114/ µl,
- 90% recevaient un traitement antirétroviral (HAART).

Traitements :

La daunorubicine a été administrée en monothérapie chez 70% des patients avec un nombre total de cycle de 1 422, un nombre de cycle moyen de 16,1 [1 ; 68] et une dose de 40 mg/m²/ toutes les deux semaines chez 77% des patients (posologie de l'AMM).

Critères de jugement et résultats :

Le critère de jugement était le taux de réponse évalué conformément aux critères du SIDA Clinical Trials group⁷.

Ainsi, des taux de réponse faibles ont été observés :

- une réponse complète a été observée chez 11,5% des patients,
- une réponse partielle chez 26,5%,
- une stabilisation chez 29%
- une progression chez 26,5%.

⁷ [Krown SE](#) et al. 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.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des études cliniques

Dans l'étude Cooley, des arrêts ou des interruptions de traitement ou des réductions de doses dus à des effets indésirables ont été observés chez 41/69 (68,3%) des patients sous doxorubicine et 12/19 (63,2%) des patients sous daunorubicine (DAUNOXOME) dus principalement à des toxicités hématologiques (32,1% versus 15,8%).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (> 15%) ont été :

- neutropénies : 30% versus 15,8%,
- nausées : 28,3% versus 26,3%,
- asthénies : 16,7% versus 15,8%.

9.2.2 Données issues des PSUR

Au cours de la période du 1^{er} juin 2011 et le 24 mai 2012 couverte par le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR), 6 533 flacons de DAUNOXOME ont été vendus dont 580 en France.

Au cours de cette période, 47 cas ont été identifiés dont 42 dans la littérature. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été : neutropénies et thrombocytopénies (14 cas), hypothyroïdie (6 cas) et toxicité hépatique (5 cas).

Au total, 20 cas d'évolution fatale ont également été rapportés sans qu'un lien direct avec la daunorubicine puisse être établi.

9.2.3 Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables considérés comme au moins possiblement imputables au traitement par DAUNOXOME et observés très fréquemment (>10 %) sont :

- infection,
- céphalées, dyspnées, alopecie,
- affections gastro-intestinales : stomatite, ulcération des muqueuses, nausées, vomissements, diarrhées, douleur abdominale.
- atteintes hématologiques : myélosuppression, agranulocytose, neutropénie, neutropénie fébrile, leucopénie, pancytopenie, thrombocytopénie et anémie. Comme avec d'autres agents anticancéreux altérant l'ADN, des cas de syndrome myélodysplasique et de leucémie myéloïde aiguë ont été observés après un traitement combiné incluant la daunorubicine. Avec les inhibiteurs de la topoisomérase II, il a été rapporté une incidence plus élevée qu'attendue de leucémies secondaires se présentant comme des leucémies de novo LAM2, LAM3, LAM4. De telles formes peuvent présenter une courte période de latence (de 1 à 3 ans). Ces formes nécessitent un diagnostic précoce et un traitement adapté.
- Troubles généraux : asthénie, fatigue, fièvre, frissons, réactions associées à la perfusion.

09.3 Résumé & discussion

Les nouvelles données justifiant l'intérêt clinique de DAUNOXOME (daunorubicine) dans le traitement du sarcome de Kaposi repose sur une étude qui a évalué l'intérêt de la daunorubicine (bras contrôle) et de la doxorubicine (Cooley 2007) et une étude rétrospective (Rosenthal 2002). Les données disponibles lors de la première demande d'inscription en 1996 ont également été reprises.

Principales données d'efficacité

Rappel des conclusions de l'avis rendu en 1996 : « Globalement, l'efficacité de la Daunoxome semble équivalente à la polychimiothérapie incluant l'adriamycine, la bléomycine et la vincristine avec une bonne tolérance au plan cardiaque et moins d'effets indésirables en ce qui concerne l'alopécie et les neuropathies ».

Dans l'étude de Cooley, dans laquelle deux bras de traitements ont été évalués par rapport à l'état initial (daunorubicine liposomale (DAUNOXOME, 40 mg/m² toutes les deux semaines, 6 cycles) et doxorubicine liposomale (20 mg/m² toutes les deux semaines, 6 cycles)) et qui a été réalisée chez 69 patients avec sarcome de Kaposi, il a été observé après 6 cycles de traitement :

- un bénéfice clinique chez 48/60 (80%) patients du groupe doxorubicine pour une durée médiane de 62 jours [28 ; 107]. Avec l'approche conservative, un bénéfice clinique a été observé chez 22/60 (36,7%) patients pour une durée médiane de 42 jours [28 ; 106].
- un bénéfice clinique chez 12/19 (63,2%) patients du groupe daunorubicine (DAUNOXOME) pour une durée médiane de 55 jours [28 ; 84]. Avec l'approche conservative, un bénéfice clinique a été observé chez 3/19 (15,8%) patients. Chez ces patients la durée médiane n'a pu être calculée dans la mesure où le test de Kaplan Meier estimé à chaque point était supérieur à 50%.

Compte-tenu de la méthodologie de cette étude, les résultats purement descriptifs observés sont difficilement interprétables.

Dans l'analyse rétrospective descriptive de Rosenthal qui a évalué l'intérêt de la daunorubicine chez 94 patients français une réponse complète a été observée chez 11,5% des patients, une réponse partielle chez 26,5%, une stabilisation chez 29%, une progression chez 26,5%. Compte-tenu de la méthodologie de cette analyse, ces résultats sont difficilement interprétables.

Principales données de tolérance :

Dans les études cliniques ainsi que le dernier PSUR, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été les neutropénies et les thrombocytopénies.

Selon le RCP, les effets indésirables considérés comme au moins possiblement imputables au traitement par DAUNOXOME et observés très fréquemment (>10 %) sont :

- infections,
- céphalées, dyspnée, alopécie,
- affections gastro-intestinales : stomatite, ulcération des muqueuses, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales.
- atteintes hématologiques : myélosuppression, agranulocytose, neutropénie, neutropénie fébrile, leucopénie, pancytopénie, thrombocytopénie et anémie.
- Troubles généraux : asthénie, fatigue, fièvre, frissons, réactions associées à la perfusion.

Discussion :

Compte-tenu des faiblesses méthodologiques des études, les données disponibles ne permettent pas de positionner DAUNOXOME par rapport à la doxorubicine d'autant que les populations étudiées ne correspondent pas aux patients actuellement pris en charge c'est-à-dire bénéficiant d'un traitement ARV optimal.

Par ailleurs, en tenant compte du fait que :

- le traitement antirétroviral constitue le traitement de fond de la MK avec à terme (3 à 6 mois) de réponse quasi complète chez la grande majorité des patients,
- et de l'évolution à la baisse de l'incidence annuelle de la maladie de Kaposi (MK) en France (incidence de 1,1 (IC95 % : 0,7-1,4) pour 1 000 patients en 2011),

la place de la DAUNOXOME dans la prise en charge de cette pathologie semble très limitée.

09.4 Programme d'études

Le laboratoire a fait mention de plusieurs études en cours ou à venir dans le traitement de la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) et de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et précise qu'une demande d'extension d'indication dans les LAM de l'enfant pourrait être envisagée.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE¹, [ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.](#)²

Prise en charge thérapeutique

Chez un patient naïf d'antirétroviraux, le traitement antirétroviral est le traitement de fond de la MK avec à terme (6 à 12 mois), une réponse complète chez la grande majorité des patients.

Dans les MK cutanées invalidantes, l'adjonction d'emblée de thérapeutiques locales adjuvantes peut être discutée avec un oncodermatologue : laser, cryothérapie ou acide rétinoïque gel topique ou radiothérapie.

Une chimiothérapie systémique de 2 à 3 mois par doxorubicine (CAELYX) ou daunorubicine liposomale (DAUNOXOME) peut être discutée pour limiter la progression des lésions dans le contexte de l'IRIS.

Dans le cas de MK évoluée, notamment en présence de lésions viscérales (en particulier pulmonaires) ou devant une poussée sévère contemporaine d'une reconstitution immunitaire, il est recommandé d'initier, après discussion en RCP, une chimiothérapie systémique, parallèlement au traitement antirétroviral. Celle-ci peut également être proposée en cas de survenue de MK chez un patient échappant aux antirétroviraux :

- doxorubicine liposomale (CAELYX) 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines, à préférer à l'association adriamycine-vincristine-bleomycine, compte tenu de sa meilleure efficacité et de sa meilleure tolérance en particulier cardiaque.
- daunorubicine liposomale (DAUNOXOME) peut être proposée en alternative à la dose de 40 à 60 mg/m² toutes les deux semaines.

En cas d'échec des anthracyclines (environ 50 % des patients), les taxanes (paclitaxel-TAXOL ou docetaxel-hors AMM), doivent être proposés.

Place de DAUNOXOME dans la stratégie thérapeutique :

Chez un patient naïf d'antirétroviraux, le traitement antirétroviral (ARV) constitue le traitement de fond de la MK avec à terme (6 à 12 mois), l'obtention d'une réponse complète chez la grande majorité des patients.

Chez les rares patients n'atteignant pas une réponse complète sous ARV, DAUNOXOME (daunorubicine), anthracycline, est une alternative à la doxorubicine (CAELYX), lorsqu'une anthracycline est préconisée à savoir, selon les recommandations précitées, chez les patients avec :

- MK cutanées invalidantes pour limiter la progression des lésions,
- MK évoluées notamment en présence de lésions viscérales ;
- MK chez des patients échappant aux antirétroviraux.

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.

► DAUNOXOME 2 mg/ml, dispersion liposomale injectable (daunorubicine) 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 DAUNOXOME est important**

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

► DAUNOXOME est un traitement de deuxième intention qui peut être proposé dans les MK cutanées invalidantes pour limiter la progression des lésions, les MK évoluées notamment en présence de lésions viscérales ; ou chez les patients échappant aux antirétroviraux.

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, la charge induite par l'infection VIH est importante. Celle représentée par la maladie de Kaposi est faible en raison du nombre restreint de patients concernés.

Le besoin est déjà couvert par les traitements existants, c'est à dire les traitements ARV.

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 DAUNOXOME.

Du fait notamment de la rareté des cas nécessitant un traitement par anthracyclines, DAUNOXOME ne présente pas d'impact sur la santé publique

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu DAUNOXOME 2 mg/ml, dispersion liposomale injectable est important uniquement chez les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH (CDA < 200/mm³) avec maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, n'atteignant pas une réponse complète sous ARV.

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 (CDA < 200/mm³) avec maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, n'atteignant pas une réponse complète sous ARV » ; et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Chez les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH ($\text{CDA} < 200/\text{mm}^3$) avec maladie de Kaposi cutanéomuqueux extensif ou viscéral, n'atteignant pas une réponse complète sous ARV, DAUNOXOME (daunorubicine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à CAELYX (doxorubicine).

011.3 Population cible

La population cible de DAUNOXOME correspond aux patients avec maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, à un stade avancée de l'infection par le VIH ($\text{CD4}^+ < 200/\text{mm}^3$).

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 2011. La population VIH est estimée à environ 150 000.

La proportion des patients qui sont candidats à une chimiothérapie cystostatique représente environ 50% des cas.

Estimation :

Sur cette base la population cible de DAUNOXOME serait au maximum de 90 patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.