

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée), cytotoxique

CANCER DE L'OVAIRE

Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge du cancer de l'ovaire au stade avancé

L'essentiel

- ▶ CAELYX a l'AMM dans le traitement du cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de 1^{ère} intention à base de platine.
- ▶ Les nouvelles données présentées dans le cadre de cette réévaluation ne sont pas susceptibles de démontrer un avantage clinique pertinent dans la prise en charge du cancer ovarien à un stade avancé par rapport aux :
 - monothérapies disponibles en cas de rechute résistante aux sels de platine,
 - associations utilisées en cas de rechute sensible aux sels de platine.

Indications préexistantes*

CAELYX a également l'AMM dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté, du myélome multiple en progression et du sarcome Kaposi associé au SIDA.

Stratégie thérapeutique

- Après la chirurgie initiale de diagnostic et d'exérèse, la chimiothérapie standard systémique est une combinaison de platine et de taxane habituellement le carboplatine et le paclitaxel associé ou pas à un antiVEGF (bevacizumab). En dépit d'un taux de réponse élevé, la récurrence reste fréquente.

- **En cas de sensibilité aux sels de platine :**

Les associations à base de platine sont recommandées, particulièrement carboplatine + paclitaxel et carboplatine + doxorubicine liposomale, voire bevacizumab + carboplatine + gemcitabine chez les patientes non préalablement traitées par bevacizumab.

Par ailleurs, la place de l'association YONDELIS + CAELYX est limitée aux patientes ayant un cancer ovarien dont la tumeur est sensible au platine mais non éligibles à un nouveau traitement par sels de platine.

- **En cas de résistance aux sels de platine :**

Plusieurs monothérapies sont recommandées : gemcitabine, paclitaxel, topotécan et CAELYX ainsi que des associations : AVASTIN (bevacizumab) associé au paclitaxel, à CAELYX ou au topotécan, chez les patientes non préalablement traitées par bevacizumab.

- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

CAELYX, en monothérapie ou en association, est une option de traitement, au même titre que les alternatives disponibles dans la stratégie thérapeutique du cancer de l'ovaire au stade avancé, après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.

Données cliniques

- En 2001, lors de l'évaluation initiale, sur la base de l'étude pivot ayant comparé CAELYX (50 mg/m²) au topotécan (HYCAMTIN) à la posologie de 1,5 mg/m², chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire en rechute, partiellement sensible ou résistante aux sels de platine, le rapport efficacité/effets indésirables de CAELYX avait été estimé comparable à celui du topotécan (HYCAMTIN). Les données actualisées de survie globale ne montre pas de différence entre les deux groupes.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

- En monothérapie, lors d'une rechute, partiellement sensible et/ou résistante aux sels de platine, dans deux nouvelles études, il n'y a pas eu différence significative entre la gemcitabine et CAELYX avec de courtes médianes de :
 - temps jusqu'à progression : 20 semaines dans le groupe gemcitabine (1 000 mg/m² en I.V. à J1, J8, et J15 tous les 28 jours) versus 16 semaines dans le groupe CAELYX (40 mg/m² tous les 28 jours) dans une étude.
 - survie sans progression : 3,6 mois dans le groupe gemcitabine (1 000 mg/m² en I.V. à J1, J8 tous les 21 jours) versus 3,1 mois dans le groupe CAELYX (50 mg/m² tous les 28 jours) dans une seconde étude.
- En association, lors d'une rechute partiellement sensible ou sensible aux sels de platine, la non-infériorité entre CAELYX (30 mg/m² tous les 28 jours) + carboplatine (AUC5) et paclitaxel (175 mg/m² toutes les 3 semaines) + carboplatine (AUC5) a été montrée dans une étude en termes de survie sans progression (11,3 mois versus 9,4 mois, HR=0,82 IC95% [0,72-0,94]). Si l'on fait abstraction des réserves méthodologiques, le gain en survie sans progression avec l'association de CAELYX au carboplatine par rapport au paclitaxel + carboplatine est faible (1,9 mois) et sans impact démontré sur la médiane de survie globale (30,7 mois versus 33,0 mois, HR=0,99 IC95% [0,85 ; 1,16], NS).
- Dans ces études, le profil de tolérance a été différent en nature entre CAELYX et les autres groupes de traitement (topotécan, gemcitabine, paclitaxel selon les études). Les principales toxicités observées sous CAELYX sont d'ordre hématologique (neutropénie), digestive (constipation, diarrhée, nausée/vomissement, stomatite), cutanée (érythrodysesthésie palmo-plantaire) et d'ordre général (asthénie).

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par CAELYX reste important.
 - Les principales nouvelles données fournies fondées sur :
 - une absence de différence significative, en termes d'efficacité, entre gemcitabine et CAELYX en monothérapie dans deux études et entre CAELYX et topotécan dans l'étude pivot,
 - une non-infériorité de CAELYX en association au carboplatine versus paclitaxel/carboplatine, ne permettent pas d'établir un avantage clinique pertinent par rapport à ces alternatives.
- Par conséquent, CAELYX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle du cancer de l'ovaire à un stade avancé après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.
- Avis favorable au maintien de la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 avril 2016 (CT-14871) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »