

SORTIE DE LA RÉSERVE HOSPITALIÈRE - 2004

ZAVEDOS®
idarubicinePH, PRS
SP

Commercialisation en ville : novembre 2006

Disponible auprès des grossistes répartiteurs

Liste I

Remboursement SS : 100 %

Présentation	Prix	Code CIP
ZAVEDOS® 5 mg, gélule, flacon de 1 gélule	50,45 €	365 749.1
ZAVEDOS® 10 mg, gélule, flacon de 1 gélule	95,59 €	365 751.6
ZAVEDOS® 25 mg, gélule, flacon de 1 gélule	227,72 €	365 748.5

SMR Important**ASMR** De niveau III (modérée) dans la prise en charge thérapeutique de la leucémie aiguë myéloïde chez le sujet de plus de 60 ans ne pouvant recevoir une chimiothérapie intensive

Les leucémies aiguës myéloïdes sont des proliférations malignes des cellules souches hématopoïétiques avec blocage de maturation qui engendrent :

- un syndrome tumoral avec accumulation de cellules blastiques dans la moëlle et le sang, et éventuellement infiltration d'autres organes ;
- une insuffisance hématopoïétique ou de régénération des cellules sanguines tumorales, se traduisant par une anémie, des hémorragies spontanées, des infections spontanées ou aggravées sévères.

Largement prédominantes chez l'adulte, les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) sont de pronostic constamment fatal avec une médiane de survie sans traitement de l'ordre de 2 mois.

Les LAM du sujet de plus de 60 ans sont difficiles à traiter et nécessitent souvent un traitement moins agressif que celles des sujets plus jeunes.

L'idarubicine (Zavedos®) est un antibiotique cytotoxique de la famille des anthracyclines qui s'administre par voie orale. Le mécanisme d'action de l'idarubicine repose en particulier sur son inhibition de la synthèse des acides nucléiques.

L'idarubicine (Zavedos®) est indiqué dans le traitement de la LAM non hyperleucocytaire, identifiable dans la classification franco-américano-britannique (FAB), LAM3 exceptée, chez le sujet de plus de 60 ans dans les circonstances suivantes :

- chimiothérapie par voie intraveineuse et /ou hospitalisation prolongée contre-indiquées
- risques liés à une aplasie prolongée estimés supérieurs aux bénéfices potentiels.

1. Conditions de prescription et de dispensation

■ Mentions réglementaires

- ▶ Prescription hospitalière (PH)
- ▶ Prescription réservée aux spécialistes (PRS) en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- ▶ Surveillance particulière (SP) pendant le traitement : Surveillance hématologique sanguine et médullaire régulière (le traitement entraîne une myélodépression), bilan préalable et contrôles cardiaques pendant le traitement et plusieurs semaines après son arrêt à cause de la cardiotoxicité de l'anthracycline
- ▶ Vérifier la qualification du prescripteur (médecin hospitalier, spécialité)
- ▶ Reporter sur l'ordonnancier le nom de l'établissement et du prescripteur et la spécialité de ce dernier

■ Contre-indications

- ▶ Myocardiopathie
- ▶ Hypersensibilité connue à l'idarubicine et/ou aux autres anthracyclines
- ▶ Infections non contrôlées
- ▶ Insuffisance rénale ou hépatique grave
- ▶ En association avec le vaccin antiamarile
- ▶ **Excipient à effet notoire** : Lécithine de soja

■ Interactions médicamenteuses

Associations contre-indiquées

- ▶ Vaccin antiamarile (fièvre jaune) : Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle
- ▶ Anti-acides : Diminution de l'absorption digestive de l'idarubicine

Associations déconseillées

- ▶ Phénytoïne et fosphénytoïne : Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de l'antiépileptique par le cytotoxique ou risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne
- ▶ Vaccins vivants atténués (autres qu'antiamarile) : Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle majoré chez les sujets déjà immunodéprimés

■ Grossesse et allaitement

- ▶ L'idarubicine est contre-indiquée mais l'âge d'administration (plus de 60 ans) annule ce risque

■ Précautions d'emploi

- ▶ Administrer l'idarubicine sous stricte surveillance médicale
- ▶ Mettre en place nécessairement une surveillance hématologique et cardiaque stricte
- ▶ Ce médicament est déconseillé avec les vaccins vivants atténués (sauf vaccin antiamarile, voir rubrique contre-indications), la phénytoïne ou la fosphénytoïne (cf. ci-dessus partie « Interactions médicamenteuses »)
- ▶ Avant d'entreprendre le traitement antileucémique : Mettre en œuvre les mesures appropriées pour contrôler toute infection systémique
- ▶ Patients ayant reçu une irradiation corporelle totale ou une transplantation de cellules souches hématopoïétiques : Idarubicine par voie orale non recommandée (absence de données suffisantes)

■ En pratique

- ▶ L'idarubicine gélule peut être remise au patient dans un emballage ordinaire

2. Conseils au patient

■ Posologie et plan de prise

Deux schémas posologiques sont proposés. Le choix de l'un ou l'autre dépend du bilan hématologique du patient et des doses des autres cytotoxiques associés.

Schéma hebdomadaire

- ▶ Traitements d'induction et de consolidation : La dose recommandée est de 20 mg/m² par semaine, pendant 4 semaines
- ▶ Traitement de rattrapage : Chez les patients non répondeurs, la dose pourra être augmentée à 40 mg/m² par semaine, pendant 4 semaines

Schéma quotidien

- ▶ La dose recommandée est de 30 mg/m² par jour, pendant 3 jours consécutifs, en monochimiothérapie ou entre 15 et 30 mg/m² par jour pendant 3 jours consécutifs, en association avec d'autres cytostatiques

⚠ Adaptation posologique

- ▶ Chez les patients présentant une insuffisance hépatique : Réduire la dose (une diminution de 50 % de la dose est recommandée lorsque la bilirubinémie est comprise entre 30 et 50 micromol/l)
- ▶ Lorsque la bilirubinémie excède 50 micromol/l : Arrêter le traitement

■ Modalités d'administration

- ▶ En une seule prise avec de l'eau, au cours d'un repas léger, *directement à partir du flacon*, sans manipuler la gélule avec les mains et en évitant tout contact avec la peau
- ▶ Avaler la gélule entière, ne pas la mâcher, la sucer ou même la croquer
- ▶ Ne pas l'ouvrir ou la broyer

■ Observance

- ▶ Il est essentiel de respecter la dose prescrite
- ▶ En schéma posologique hebdomadaire : Bien prendre la gélule, le même jour à chaque fois
- ▶ En schéma quotidien : L'heure de prise doit être régulière afin de respecter un espacement de 24 heures, et d'éviter les problèmes cardiaques
- ▶ En cas d'oubli d'une prise, contacter le médecin prescripteur ou le service hospitalier

■ Conservation

- ▶ Pas de disposition particulière

■ Suivi thérapeutique

- ▶ Suivi biologique : Hématologie sanguine et médullaire
- ▶ Surveiller et prévenir la survenue d'une hyperuricémie et/ou uraturie induites par la lyse des cellules leucémiques
- ▶ Suivi hépatique
- ▶ Suivi du risque d'apparition de leucémies secondaires : Diagnostic des leucémies de novo LAM2, LAM3 et LAM4
- ▶ Contrôle cardiologique (bilan préalable et régulier par la suite, pendant le traitement et plusieurs semaines après son arrêt)
- ▶ Contrôles d'INR renforcés en cas de traitement concomitant par un anticoagulant oral

■ Effets indésirables

Liste complète – voir RCP

- ▶ Hypoplasie médullaire importante pouvant être responsable d'infections graves, voire fatales
- ▶ Alopécie réversible à l'arrêt du traitement
- ▶ Troubles digestifs : Nausées, vomissements, diarrhées
- ▶ Stomatites, œsophagites
- ▶ Élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine dans 20 à 30 % des cas
- ▶ Rashes cutanés
- ▶ Troubles du rythme cardiaque aigus, insuffisance cardiaque aiguë ou tardive
- ▶ Coloration rouge des urines 24 à 48 heures après le traitement
- ▶ Aux doses thérapeutiques : Myélosuppression importante constante potentiellement responsable d'infections graves, voire fatales. Ceci impose une surveillance hématologique sanguine et médullaire
- ▶ Survenue de leucémies secondaires (leucémies *de novo* LAM2, LAM3 et LAM4)
- ▶ Remarques :
 - toute apparition de fièvre impose de contacter un médecin
 - comme avec d'autres agents anticancéreux altérant l'ADN, des syndromes myéلودysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes ont été observés après traitement combiné incluant une anthracycline

■ Protection du patient et son environnement

- ▶ Ne pas toucher la gélule
- ▶ En cas contraire, laver la peau à l'eau savonneuse et rincer abondamment
- ▶ Éviter tout contact avec les yeux
- ▶ En cas contraire, contacter le médecin ou le service prescripteur

■ Gestion des déchets

- ▶ Conformément à la circulaire de la DHOS du 13/02/06, les déchets ne doivent en aucun cas être déposés aux ordures ménagères
- ▶ Les médicaments non utilisés (MNU) sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine pour destruction selon le circuit défini en vigueur

3. Caractéristiques du médicament

■ Médicaments à même visée thérapeutique

L'idarubicine est, à ce jour, la seule spécialité comportant une anthracycline administrée *per os*, indiquée dans la leucémie aiguë myéloïde chez le sujet de plus de 60 ans ne pouvant recevoir une chimiothérapie par voie intraveineuse.

Les médicaments de même visée thérapeutique sont les spécialités indiquées dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde à base de daunorubicine, cytarabine, étoposide, amsacrine, cladribine, thioguanine et méthotrexate.

■ Place dans la stratégie thérapeutique

Le schéma général utilisé pour le traitement des LAM se compose de deux phases et fait appel à de nombreuses molécules :

Le traitement d'induction

- ▶ Il vise une rémission complète et repose sur l'association d'une anthracycline telle l'idarubicine (Zavedos®) ou la daunorubicine (Cérubidine® 20 mg, Daunoxome® 2 mg/ml) à la cytarabine (Aracytine® 1 g et 2 g, Depocyte® 50 mg)
- ▶ À cette association standard peuvent être ajoutés d'autres médicaments comme l'étoposide (Celltop® 25 mg, 50 mg et 100 mg, Etopophos® 100 mg, Vépéside® 50 mg) et la mitoxantrone (Novantrone® 10 mg/5 ml, 20 mg/10 ml, 25 mg/12,5 ml). Lorsque la réponse est partielle, le patient reçoit un traitement de rattrapage

Le traitement de post-induction

- ▶ Il est mis en œuvre après obtention d'une rémission complète afin d'éliminer la population blastique résiduelle. Après un traitement de consolidation de la réponse complète toujours basé sur l'association anthracycline-cytarabine, plusieurs options sont possibles en fonction des facteurs pronostiques initiaux, de l'âge du patient, des anomalies cytogénétiques, de la réponse au traitement d'induction, de l'existence ou non d'un donneur HLA-compatible :
 - **Le traitement d'entretien par chimiothérapie continue *per os*** à base de méthotrexate (Méthotrexate Bellon®) et de 6-mercaptopurine (Purinéthol®) est utilisé de préférence chez le sujet de plus de 60 ans (12 à 18 mois de traitement)
 - **Le traitement d'intensification** reprend les médicaments utilisés pour le traitement d'induction associés à la cytarabine à forte dose
 - **L'allogreffe** (donneur HLA-compatible) **ou l'autogreffe de moelle** peuvent être envisagées chez les sujets de moins de 50 ans

Un schéma mixte de chimiothérapie associée à des ré-inductions peut être proposé. De même, la greffe de moëlle osseuse peut être associée à une chimiothérapie intensive

En traitement palliatif, l'idarubicine administrée par voie orale (Zavedos®) en monothérapie est actuellement le traitement de choix, la cytarabine à faible dose en injection sous-cutanée peut être une alternative

■ Population cible

- ▶ La population cible est définie par les patients de plus de 60 ans atteints de leucémie aiguë myéloblastique, pour lesquels une chimiothérapie par voie intraveineuse est contre-indiquée
- ▶ 1080 patients ont plus de 60 ans et sont atteints d'une LAM
- ▶ Parmi ces 1080 patients, la population cible de l'idarubicine gélule (Zavedos®) devrait se situer entre **400 et 500 patients** chaque année

4. Abréviations

ASMR	Amélioration du service médical rendu : correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence évalue le niveau d'ASMR, cotée de I (majeure) à IV (mineure). Une ASMR de niveau V (équivalent à « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »
INR	Rapport normalisé international
LAM	Leucémie aiguë myéloblastique
MNU	Médicament non utilisé
PH	Prescription hospitalière
PRS	Prescription réservée aux spécialistes
SMR	Service médical rendu : correspond à l'intérêt clinique d'un médicament en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de la Transparence évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité
SP	Surveillance particulière
T	Température de conservation

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr>

Les avis de la transparence, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur le site de la Haute Autorité de Santé : www.has-sante.fr