



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

14 mars 2007

**SAVENE 20 mg/ml, poudre pour solution à diluer et diluant pour solution pour perfusion**

**Boîte de 10 flacons, code CIP : 377 176-1**

**Laboratoires NOVEX PHARMA**

dexrazoxane

Liste I

Médicament orphelin.

Médicament soumis à prescription médicale restreinte. SAVENE doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses

Date de l'AMM : 14/08/2006 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

dexrazoxane

### 1.2. Indications

SAVENE est indiqué pour le traitement de l'extravasation des anthracyclines

### 1.3. Posologie

SAVENE doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

SAVENE doit être administré une fois par jour pendant 3 jours consécutifs.

La posologie recommandée est de :

- Jour 1 : 1 000 mg/m<sup>2</sup>
- Jour 2 : 1 000 mg/m<sup>2</sup>
- Jour 3 : 500 mg/m<sup>2</sup>

Il n'y a pas d'expérience de réduction/augmentation ni de modification du schéma posologique dans le traitement de l'EV. Pour les patients dont la surface corporelle est supérieure à 2 m<sup>2</sup>, la dose unique ne doit pas dépasser 2 000 mg.

La dose indiquée doit être administrée en perfusion intraveineuse pendant 1 à 2 heures dans une veine large située dans une extrémité/zone autre que celle affectée par l'EV. La première perfusion doit être commencée dès que possible, dans les six heures suivant l'accident. Pour permettre un débit sanguin suffisant, il est nécessaire de retirer au minimum 15 minutes avant l'administration de SAVENE les dispositifs de refroidissement (par exemple, sachets de glace) apposés sur la zone à traiter. Le traitement des jours 2 et 3 doit commencer à la même heure (+/- 3 heures) que le premier jour.

Avant la perfusion, la poudre de SAVENE doit être reconstituée avec 25 ml d'eau stérile afin d'obtenir une concentration de 20 mg de dexrazoxane par ml d'eau stérile. Après reconstitution, la solution doit être encore diluée dans la poche avec le diluant SAVENE.

Enfants : en raison d'un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité, l'utilisation de SAVENE n'est pas recommandée chez l'enfant.

Insuffisance rénale : SAVENE n'ayant pas été étudié chez les patients insuffisants rénaux, son utilisation chez ces patients n'est pas recommandée. Une diminution de la fonction rénale peut entraîner une diminution du débit d'élimination et une exposition systémique prolongée.

Insuffisance hépatique : SAVENE n'ayant pas été étudié chez les patients insuffisants hépatiques, son utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.

Personnes âgées : la sécurité et l'efficacité n'ont pas été évaluées chez les personnes âgées.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

- V : divers
- V03 : tout autre médicament
- V03A : tout autre médicament
- V03AF : médicaments détoxifiants dans un traitement cytotatique
- V03AF02 : dexrazoxane

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

CARDIOXANE (dexrazoxane), indiquée dans la prévention de la cardiotoxicité chronique cumulative liée à l'utilisation de la doxorubicine ou de l'épirubicine chez des malades atteints de cancers avancés et/ou métastasés, ayant déjà reçu un traitement comportant une anthracycline.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il n'existe pas de médicaments à même visée thérapeutique.

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé deux études :

- une étude de phase II (TT01),
- une étude de phase III (TT02).

Par ailleurs, le laboratoire a cité 4 présentations de plusieurs cas (Langer 2000, Bos 2001, El-Saghir 2003 et El-Saghir 2004) qui ne seront pas développées dans cet avis.

### 3.1. Efficacité

#### ○ EtudeTT01

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de SAVENE dans la prévention du recours à la chirurgie suite à une extravasation (EV) d'anthracyclines administrées dans une veine périphérique chez 23 patients atteints de pathologies malignes<sup>1</sup>.

Méthodologie : Etude de phase II, non comparative, réalisée chez 23 patients traités pendant 3 jours.

Critères d'inclusion : patients adultes (âge moyen 56 ans), ayant reçu un traitement par anthracyclines, présentant un statut de performance (SP) 0-2, avec extravasation récente (<6 heures) confirmée par analyse microscopique à fluorescence sur biopsie et relevant d'une intervention chirurgicale.

#### Traitement :

Le traitement par SAVENE devait commencer dans les 6 heures suivant l'incident (1 000 mg/m<sup>2</sup>) et être répété à la 24<sup>ème</sup> (1 000 mg/m<sup>2</sup>) et à la 48<sup>ème</sup> heures (500 mg/m<sup>2</sup>) en perfusion d'une à deux heures.

<sup>1</sup> cancer du sein, lymphome, cancer gastrique, myélome, sarcome d'Ewing

Critère principal d'évaluation : taux de recours à la chirurgie.

Selon le protocole, SAVENE était considéré comme efficace si les interventions chirurgicales pouvaient être évitées dans 80% des cas. Pour 25 patients inclus, cinq d'entre eux (maximum) pouvaient être opérés ( $5/25 = 20\%$ , IC 95%= 7-41).

#### RESULTATS :

L'étude a inclus 23 patients dont 18 ont été évaluable ; 5 patients ont été exclus de l'analyse pour les raisons suivantes : quatre d'entre eux avaient des résultats de biopsies négatifs. Un patient a eu une EV sur cathéter veineux central et ne pouvait donc pas subir une biopsie chirurgicale.

Aucun patient sur les 18 évaluable n'a subi d'intervention chirurgicale après l'administration de SAVENE.

#### o Etude TT02

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de SAVENE dans la prévention de la progression des lésions et du recours à la chirurgie consécutive à une extravasation d'anthracyclines administrées dans une veine périphérique chez 57 patients atteints de pathologies malignes<sup>2</sup>.

Méthodologie : Etude de phase III non comparative, réalisée chez 57 patients traités pendant 3 jours et suivis pendant 90 jours.

Critères d'inclusion : patients adultes (âge moyen 55 ans) ayant reçu un traitement par anthracyclines et présentant un statut de performance (SP) 0-2 avec extravasation récente (<6 heures) associée à des douleurs, des gonflements et/ou des rougeurs, confirmée par analyse microscopique à fluorescence sur au moins deux biopsies.

#### Traitement :

Le traitement par SAVENE devait commencer dans les 6 heures suivant l'incident ( $1\ 000\ \text{mg/m}^2$ ) et répété à la 24<sup>ème</sup> ( $1\ 000\ \text{mg/m}^2$ ) et à la 48<sup>ème</sup> heures ( $500\ \text{mg/m}^2$ ) en perfusion d'une à deux heures.

#### Critères principaux d'évaluation :

- taux de recours à la chirurgie,
- taux d'apparition de nécrose tissulaire (vérifiée par deux investigateurs).

Dans cette étude, l'efficacité de SAVENE a été comparée aux taux recours à la chirurgie mentionnés dans la littérature. Les données historiques citées par le laboratoire rapportent des taux du recours à la chirurgie situés entre 35% et 50% des patients avec une EV d'anthracycline (suspectée cliniquement mais non confirmée par biopsie). Ces taux d'incidence seraient plus élevés pour les patients avec une EV confirmée par biopsie. Dans l'étude TT02, SAVENE était considéré comme efficace si le recours à la chirurgie concernait moins de 35% des patients traités par SAVENE.

Critères secondaires d'évaluation : survenue de séquelles tardives, interruption des traitements par chimiothérapie.

#### RESULTATS :

57 patients ont été inclus dans l'étude et 36 patients ont été évaluable. Neuf patients ont été exclus de l'analyse du fait de résultats de biopsies négatives et 12 pour cause d'écarts au protocole (absence de résultats de biopsies pour 4 patients, aucune information pour les huit autres patients).

---

<sup>2</sup> Cancer du sein, lymphome, myélome et cancer de l'ovaire.

○ *Critères principaux :*

Un seul patient sur les 36 évaluable a subi une intervention chirurgicale après l'administration de SAVENE. Une nécrose a été observée chez ce patient (2,8%).

○ *Critères secondaires :*

*Taux d'apparition de séquelles tardives*

<b>Séquelles</b>	<b>Nombre de patients N=36 (%)</b>
Au moins une séquelle :	13 (36,1%)
- Perturbation sensorielle	7 (19,4%)
- Atrophie cutanée	4 (11,1%)
- Douleur	9 (25%)
- Défiguration	1 (2,8%)
- Limitation des mouvements	3 (8,3%)
Absence de séquelles	23 (63,9%)

En l'absence de bras comparateur, les résultats de ces études doivent être interprétés avec prudence.

### **3.2. Effets indésirables**

Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans les études cliniques ont été :

- dans l'étude TT01: des réactions au point d'injection de grades 1-2 (61% des patients), des phlébites de grades 1-2 (26% des patients),
- dans l'étude TT02 : des troubles gastro-intestinaux (50,9% des patients), des réactions au point d'injection (45,6% des patients), de la fatigue (12,3% des patients) et des infections (28% des patients).

### **3.3. Conclusion**

Les données d'efficacité et de tolérance de SAVENE sont issues de deux études non comparatives ayant inclus des patients évaluable atteints de pathologies malignes et présentant une extravasation d'anthracyclines dans une veine périphérique.

Dans l'étude TT01, SAVENE a permis d'éviter le recours à la chirurgie chez les 18 patients évaluable de l'étude.

Dans l'étude TT02, un seul patient des 36 patients évaluable a dû subir une intervention chirurgicale après l'administration de SAVENE.

Les principaux événements indésirables observés lors des deux études ont été des réactions au site d'injection et des troubles gastro-intestinaux.

La commission souligne les limites méthodologiques de ces études :

- manque d'information relative aux 12/57 patients exclus de l'analyse (21%) dans l'étude TT02 ,
- absence de bras comparateur qui ne permet pas de connaître le taux de recours à la chirurgie réellement évité par SAVENE.

Enfin, les études présentées portent sur l'intérêt du produit lors d'extravasations d'anthracyclines dans une veine périphérique. Or, à l'heure actuelle, les chimiothérapies sont principalement administrées par voie centrale (chambre implantable, cathéter central) ; l'intérêt de ce produit dans la pratique courante est donc difficile à apprécier.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

La nécrose cutanée secondaire à l'extravasation d'anthracyclines est une complication rare mais qui peut être grave et invalidante.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

SAVENE est un médicament de première intention.

Il n'existe pas des alternatives thérapeutiques.

#### Intérêt de Santé Publique :

*En termes de santé publique, le fardeau induit par les extravasations dues aux anthracyclines, (complications de gravité parfois importante) est faible, du fait du nombre restreint de patients concernés.*

*L'amélioration de la prise en charge des complications de la chimiothérapie anticancéreuse constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (priorité du GTNDO\*).*

*Au vu des résultats des essais cliniques, il est attendu de SAVENE un impact en termes de morbidité (notamment sur la fréquence de recours à la chirurgie). Toutefois, cet impact est difficilement quantifiable en raison de l'incertitude sur l'apport de ce produit en pratique courante dans la mesure où les essais n'ont concerné que des patients sous chimiothérapie administrée par voie périphérique. Or, les chimiothérapies sont actuellement administrées en quasi totalité par voie centrale. La transposabilité des résultats des essais en situation réelle n'est donc pas assurée. SAVENE devrait répondre partiellement au besoin identifié.*

*En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour cette spécialité. Cet intérêt est faible.*

\* Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS- 2003)

Le service médical rendu par SAVENE dans le traitement de l'extravasation des anthracyclines est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte-tenu de l'absence d'alternative thérapeutique et malgré les insuffisances méthodologiques des études versées au dossier, la Commission de la Transparence considère que SAVENE apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des extravasations d'anthracyclines.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>3,4,5</sup>

La nécrose cutanée secondaire à l'injection extra-vasculaire de chimiothérapie, surtout de drogues cytotoxiques (anthracyclines), est une complication rare mais qui peut être grave et invalidante.

<sup>3</sup> « Evaluation de la qualité de l'utilisation et de la surveillance des chambres à cathéter implantables », Recommandations ANAES 2000, Service « Evaluation des pratiques professionnelles ».

<sup>4</sup> CCLIN « Recommandations pour la manipulation des médicaments cytotoxiques » Juillet 2002

<sup>5</sup> EPAR SAVENE – EMEA 2006

Le tableau clinique de l'extravasation d'anthracyclines évolue habituellement en plusieurs phases :

- la phase initiale, caractérisée par une douleur immédiate,
- l'œdème et le gonflement,
- l'érythème,
- la brûlure suivie par l'apparition d'une induration brunâtre marquée pendant des jours aux mois.

Dans quelques cas, en l'absence de traitement rapide, de sévères complications peuvent apparaître : ulcération de la zone indurée après 1-4 semaines, avec tendance à une extension en profondeur vers les tendons et les articulations.

L'ulcère est en grande partie avasculaire. Le risque d'ulcération est fortement lié à la concentration et de la quantité de produit extravasé. Les complications à long terme sont la douleur, les contractures, la dystrophie et la perte de motricité du membre atteint.

La prise en charge actuelle des extravasations d'anthracyclines repose sur des moyens non-chirurgicaux, conformément aux recommandations du Comité National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM)<sup>6</sup> qui précisent notamment : arrêt immédiat de la perfusion avec aspiration du cytotoxique résiduel au site de perfusion avant le retrait du cathéter.

Quelques études récentes mettent en évidence l'intérêt d'un traitement chirurgical en urgence par aspiration et lavage en cas d'extravasations iatrogènes de solutés cytotoxiques ou hyperosmolaires. La technique d'aspiration, associée au lavage abondant (500 ml à 2 l de sérum physiologique), effectuée dans les 6 à 8 heures permet d'obtenir une guérison presque totale en l'absence de séquelles iatrogènes.

Dans la plupart des institutions, l'application locale de glace est utilisée en vue de produire une vasoconstriction, de prévenir ainsi la diffusion du produit et réduire la douleur. L'administration de corticostéroïdes et diméthylsulfoxyde (DMSO, solvant qui augmente la perméabilité de peau) est également pratiquée afin d'augmenter la perméabilité de la peau et de faciliter ainsi la récupération du produit.

SAVENE peut permettre d'éviter le recours à la chirurgie dans les formes limitées, sous réserve que son administration ait lieu dans les 6 heures suivant l'incident.

#### **4.4. Population cible**

La population cible est constituée par les patients cancéreux traités par anthracyclines développant une extravasation.

En considérant les indications principales des anthracyclines<sup>7</sup> (daunorubicine, doxorubicine, épirubicine, idarubicine, pirarubicine), la population maximale exposée à ce type de produits peut être estimée par les patients atteints de :

- cancers du sein : 42 000 patients,
- lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens : 11 267 patients,
- cancers du poumon : 27 743 patients,
- leucémies aiguës et chroniques : 6 243 patients,
- cancers de la vessie, des ovaires, de l'estomac, de l'œsophage, du pancréas et du foie : 38 216 patients,
- cancers oto-rhinolaryngologiques : 19 611.

soit une population maximale totale d'environ 145 000 patients.

Selon l'EMA, les données de la littérature permettent d'estimer l'incidence des extravasations d'anthracyclines entre 0,1 et 1% des patients traités.

Ainsi, la population cible maximale de SAVENE serait comprise entre 145 et 1450 patients par an.

---

<sup>6</sup> Comité National Hospitalier d'Information sur le Médicament « Cytotoxiques : utilisation pratique » Revue Eval Med 1998 ;19 :2-3.

<sup>7</sup> DGS/GTND 2003

#### **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'indication et à la posologie de l'AMM.

La Commission de la Transparence demande la mise en place d'une étude sur la prise en charge des extravasations des patients cancéreux traités par anthracyclines.

Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des patients (sexe, âge, type de cancer...),
- le mode et la localisation d'administration des anthracyclines (voie périphérique ou centrale),
- les caractéristiques de l'extravasation et de ses complications éventuelles,
- la prise en charge thérapeutique de l'extravasation,
- l'impact des traitements entrepris (comprenant ou non SAVENE) sur les suites de l'extravasation, et en particulier sur le taux de recours à la chirurgie.

La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique indépendant, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission.