

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 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.

- 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'anthracycline, 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.