

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

25 mai 2005

**MILTEX 6%, solution pour application cutanée en flacon
B/1**

BAXTER S.A.S.

miltéfosine

Liste I.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 3 mois. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM : 23 février 1996

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

miltéfosine

1.2. Originalité

La miltéfosine est très toxique par voie orale mais, par voie locale, elle possède une activité sur des métastases cutanées par inhibition du métabolisme du phosphoinositol.

1.3. Indication

Traitement des métastases cutanées des cancers du sein et de leur rechute en l'absence de localisation viscérale et/ou en association avec les traitements systémiques nécessaires.

1.4. Posologie

Miltex doit être appliqué sur la peau infiltrée une fois par jour pendant la première semaine de traitement et 2 fois par jour par la suite (matin et soir, après nettoyage).

La posologie recommandée est de 2 gouttes/10 cm² de surface à traiter par application. La dose minimale recommandée pour un petit nodule isolé est de 1 goutte par application (40 gouttes = 1 ml).

La surface à traiter doit inclure une zone excédentaire de 3 cm au delà des infiltrations cutanées.

La dose totale à appliquer quotidiennement ne dépassera pas généralement pas 5 ml. A la posologie recommandée, ceci équivaut à une zone de traitement de 500 cm² et à une dose totale de 300 mg de miltéfosine par jour.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	:	Antinéoplasiques
L01X	:	Autres antinéoplasiques
L01XX	:	Autres antinéoplasiques
L01XX09	:	miltéfosine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Aucun médicament par voie locale.

Les cytotoxiques indiqués dans la maladie métastatique du cancer du sein sont utilisés par voie générale.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

- Résumé de l'analyse des données dans l'avis de la Commission du 09 octobre 1996 :
Dans neuf études non comparatives de phase II ayant inclus 413 patients, le taux de réponse globale (réponses complètes et réponses partielles) a été d'environ 28%. Ce taux a été de 40% chez les patients ayant présenté des lésions superficielles et/ou un traitement hormonal concomitant.

Les effets secondaires les plus fréquents ont été le prurit et des rash érythémateux.

- Une nouvelle étude a été déposée dans le dossier et analysée ci-après :

Une étude de phase III¹, randomisée en double aveugle, a comparé MILTEX au placebo chez 52 patientes (MILTEX 24, placebo 28) présentant des métastases cutanées d'un cancer du sein. Les lésions observées dont la profondeur était $\leq$ à 1 cm, étaient non opérables et ne pouvaient être traitées ni par radiothérapie ni par chimiothérapie systémique. La solution de MILTEX a été appliquée à la dose de 2 gouttes par 10 cm², une fois par jour durant la première semaine et deux fois par jours les semaines suivantes.

Critère principal : temps jusqu'à échec du traitement

Critères secondaires : taux de réponses objectives, qualité de vie

Résultats :

L'analyse de l'efficacité a concerné 51 patientes sur les 52 incluses.

Le temps médian jusqu'à échec du traitement a été plus prolongé dans le groupe traité par MILTEX (56 jours) que dans le groupe traité par placebo (21 jours ; $p=0,007$).

Le taux de réponses objectives a été de 33% dans le groupe MILTEX contre 3,7% dans le groupe placebo, $p=0,009$. L'analyse de la qualité de vie n'a concerné que 38 patientes (MILTEX 20, placebo 18) avec une différence significative sur un item (la détresse psychologique) des deux questionnaires (RCLS et BIS) utilisés et qui était en faveur du groupe traité par MILTEX.

3.2. Effets indésirables

Des réactions cutanées locales ont été constatées dans le groupe MILTEX avec une fréquence et une sévérité similaires à celles observées au cours des études de phase II.

3.3. Conclusion

Le temps médian jusqu'à échec du traitement a été prolongé de 35 jours dans le groupe traité par MILTEX par rapport au placebo (56 jours contre 21 jours), $p=0,007$. Les effets indésirables ont été des réactions cutanées locales à type de prurit et le rash érythémateux.

¹ Leonard R et al. Randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter trial of 6% miltefosine solution, a topical chemotherapy in cutaneous metastases from breast cancer. J Clin Oncol. 2001 Nov 1;19(21):4150-9

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer du sein avec métastases cutanées est une affection grave qui engage le pronostic vital ;

Le rapport efficacité/effets indésirables de MILTEX est important ;

Il s'agit d'un traitement à visée palliative ;

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse utilisable par voie locale dans cette indication ;

Le service médical rendu par MILTEX dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

MILTEX conserve l'apport thérapeutique important en tant que traitement local palliatif accordé par la Commission du 9 octobre 1996.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les traitements de première intention des métastases cutanées sont la chirurgie d'exérèse, la radiothérapie à visée locale. Dans les formes étendues et/ou résistantes aux traitements précédents une chimiothérapie par cytotoxiques ou hormonothérapie systémique peuvent être envisagées.

En l'absence de localisation viscérale, un traitement local par miltéfosine peut être indiqué seul ou en association aux traitements systémiques nécessaires.

Dans une étude contrôlée versus placebo chez 51 patients, l'application de miltéfosine a permis une régression temporaire (médiane d'environ 2 mois) des lésions cutanées chez environ un tiers des patients.

4.4. Population cible

En 2000, l'incidence du cancer du sein a été d'environ 42 000 cas (rapport de la Commission d'orientation sur le cancer 2003).

Les métastases cutanées d'un cancer du sein se manifestent dans près de 10% des cas dont la moitié (avis d'experts) relèveraient d'un traitement par MILTEX, dans la mesure où il faut exclure :

- les formes mineures (1 ou 2 petits nodules, qui sont du ressort de la chirurgie ou de la radiothérapie)
- et les formes étendues qui nécessiteraient des quantités de produit supérieures à 5 ml par jour.

En conséquence, la population cible de MILTEX serait de l'ordre de 2 100 patients par an.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 100%