

AVIS DE LA COMMISSION

5 septembre 2001

**MYOCET 50 mg, poudre et pré-adjuvants pour solution à diluer de dispersion
liposomale pour perfusion**
Boîte contenant 2 ensemble des trois constituants

ELAN PHARMA SARL

Doxorubicine (citrate)

Liste I – Réserve à l'usage hospitalier

Date de l'AMM européenne centralisée : 13 juillet 2000

Motif de la demande : inscription Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif

Doxorubicine (citrate)

Originalité

MYOCET contient du citrate doxorubicine, principe actif connu, encapsulé dans des liposomes correspondant à 50 mg de doxorubicine HCl.

Propriétés pharmacodynamiques

La doxorubicine encapsulée dans des liposomes, par comparaison à la doxorubicine conventionnelle, ne s'est pas montrée plus active sur les lignées cellulaires résistantes à la doxorubicine *in vitro*.

Chez l'animal, la doxorubicine encapsulée dans des liposomes réduit la distribution vers le cœur et la muqueuse gastro-intestinale, par comparaison à la doxorubicine conventionnelle, alors que l'efficacité anticancéreuse a été maintenue dans les tumeurs expérimentales.

Indications thérapeutiques

MYOCET, en association avec la cyclophosphamide, est indiqué dans le traitement en première ligne du cancer du sein métastatique chez la femme.

Posologie

Lorsque MYOCET est administré en association à la cyclophosphamide (600 mg/m²), la dose initiale de MYOCET recommandée est de 60 à 75 mg/m² toutes les trois semaines.

Enfants

La tolérance et l'efficacité de MYOCET n'ont pas encore été évaluées chez l'enfant de moins de 18 ans.

Personnes âgées

La tolérance et l'efficacité de MYOCET ont été évaluées chez 61 patientes, souffrant d'un cancer du sein métastatique et âgées de 65 ans et plus. Les données des essais cliniques randomisés contrôlés indiquent que l'efficacité et la tolérance cardiaque de MYOCET dans cette population ont été comparables à celles observées chez des patientes de moins de 65 ans.

*Utilisation chez les patientes présentant une insuffisance hépatique
(cf **RCP**)*

Utilisation chez les patientes présentant une insuffisance rénale

(cf **RCP**)

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

Code ATC : L01DB01

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
01	:	Antinéoplasiques
D	:	Antibiotiques cytotoxiques et apparentés
B	:	Anthracyclines et apparentés
01	:	Doxorubicine

Classement dans la nomenclature ACP

L	:	Anticancéreux et immunosuppresseurs
C2	:	Tumeurs malignes
P2	:	Cytotoxiques
P2-1	:	Substances agissant par interférence avec duplication de l'ADN, ou sa transcription
P2-1-2:	:	Agents intercalants

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments de comparaison

- Les anthracyclines indiquées dans le traitement du cancer du sein

- Spécialités à base de doxorubicine :

ADRIBLASTINE
DOXORUBICINE ASTA
DOXORUBICINE DAKOTA PHARM

- Autre

FARMORUBICINE (épirubicine)

Médicaments à même visée thérapeutique

Spécialités à base de cisplatine
ENDOXAN (cyclophosphamide)
HOLOXAN (ifosfamide)

TAXOL (paclitaxel)
NAVELBINE
TAXOTERE

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et des données comparatives

Trois études ont inclus 681 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique :

- Une étude MYOCET (60 mg/m²)/cyclophosphamide (600 mg/m²) versus doxorubicine (60 mg/m²)/cyclophosphamide (600 mg/m²)

	MYOCET (60 mg/m ²) /cyclophosphamide (600 mg/m ²) (n = 142)	Doxorubicine (60 mg/m ²) /cyclophosphamide (600 mg/m ²) (n = 155)
Taux de réponse	43 %	43 %
Progression de la survie	5,1 mois	5,5 mois
Patientes ayant une réduction de la FEVG*	6 %	21 %

* FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche

- Une étude MYOCET (75 mg/m²) versus doxorubicine (75 mg/m²)

	MYOCET (75 mg/m ²) (n = 108)	Doxorubicine (75 mg/m ²) (n = 116)
Taux de réponse	26 %	26 %
Progression de la survie	2,9 mois	3,2 mois
Patientes ayant une réduction de la FEVG	12%	27%

- Une étude MYOCET (75 mg/m²) / cyclophosphamide (600 mg/m²) versus épirubicine (60 mg/m²) / cyclophosphamide (600 mg/m²)

	MYOCET (75 mg/m ²) / cyclophosphamide (600 mg/m ²) (n = /80)	Epirubicine (75 mg/m ²) / cyclophosphamide (600 mg/m ²) (n = 80)
Taux de réponse	46 %	39 %
Progression de la survie	7,7mois	5,6 mois
Patientes ayant une réduction de la FEVG (mesurée par échographie)	12 %	10 %

Les taux de réponse et les progressions de la survie de MYOCET versus les

comparateurs sont comparables dans les différents groupes.

Les analyses de la cardiotoxicité dans les essais cliniques indiquent une réduction des événements cardiaques chez les patientes traitées par MYOCET, par comparaison avec les patientes traitées avec la doxorubicine conventionnelle pour une dose identique en mg.

Il est à noter que :

- La toxicité cardiaque de la doxorubicine conventionnelle dans ces études est supérieure à celle observée habituellement.
- Les patients âgés de plus de 65 ans sont proportionnellement plus nombreux dans les groupes doxorubicine conventionnelle que dans les groupes MYOCET.

Dans l'étude MYOCET (75 mg/m²)/ cyclophosphamide (600 mg/m²) versus épirubicine (60 mg/m²)/ cyclophosphamide (600 mg/m²), la cardiotoxicité n'était pas un critère primaire et elle n'a été appréciée que par échographie qui n'est pas une méthode précise. La cardiotoxicité semble cependant comparable dans les deux groupes.

Service médical rendu

Le cancer du sein métastatique est une affection grave.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative

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

Cette spécialité est un médicament de première intention

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est important.

Amélioration du service médical rendu

Par rapport à l'épirubicine (FARMORUBICINE), MYOCET n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V).

Par rapport aux spécialités à base de doxorubicine, MYOCET apporte une Amélioration du Service Médical Rendu modeste de niveau III en terme de réduction des effets indésirables cardiaques.

Stratégie thérapeutique recommandée

Le traitement par anthracyclines peut se compliquer de cardiomyopathie pouvant se traduire par une insuffisance cardiaque congestive. Celle-ci peut survenir durant le traitement ou à distance de celui-ci.

- Examens obligatoires :

Toutes les patientes recevant MYOCET doivent systématiquement faire l'objet d'une surveillance ECG. Des modifications transitoires de l'ECG, comme l'aplatissement des ondes T, la dépression du segment ST et des arythmies bénignes, ne sont pas considérées comme des indications formelles pour l'arrêt du traitement par MYOCET.

- Examens recommandés :

Une mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est recommandée avant et durant le traitement. Elle est obligatoire si une cardiomyopathie est suspectée et avant chaque administration supplémentaire de MYOCET lorsqu'une patiente a dépassé une dose totale cumulée d'anthracyclines de 550 mg/m².

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication thérapeutique et posologie de l'AMM.