



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
7 octobre 2015

**BLEOMYCINE BELLON 15 mg, poudre pour solution injectable**  
1 flacon en verre de 15 mg (CIP : 34009 301 319 6 1)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

|                        |                                                                                                                     |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DCI                    | sulfate de bléomycine                                                                                               |
| Code ATC (2015)        | L01DC01 (autres antibiotiques cytotoxiques)                                                                         |
| Motif de l'examen      | <b>Renouvellement de l'inscription</b>                                                                              |
| Liste concernée        | <b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)                                                                              |
| Indications concernées | <b>« - Carcinomes épidermoïdes<br/>- Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens<br/>- Carcinomes testiculaires. »</b> |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AMM (procédure)                                                  | 04/12/1997 (procédure nationale)<br><br>Rectificatifs de RCP le 12/12/2014 (cf. paragraphe 04.2 Tolérance et tableau face-face des RCP en Annexe).                                                                                           |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I<br>Médicament à prescription hospitalière<br>Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie et oncologie médicale<br><br>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement |
| Classement ATC                                                   | L Antinéoplasiques et immunomodulateurs<br>L01 Antinéoplasiques<br>L01D Antibiotiques cytotoxiques et apparentés<br>L01DC Autres antibiotiques cytotoxiques<br>L01DC01 bléomycine                                                            |

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la spécialité BLEOMYCINE BELLON réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2010 (JO du 03/02/2011).

Dans son dernier avis de renouvellement du 1<sup>er</sup> décembre 2010, la Commission a considéré que le SMR de BLEOMYCINE BELLON restait important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« - Carcinomes épidermoïdes  
- Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens  
- Carcinomes testiculaires. »

### 03.2 Posologie

« Veuillez noter que 15 mg d'activité de BLEOMYCINE correspond à 15 000UI.

La posologie moyenne est en général de 10 à 20 mg/m<sup>2</sup> une à deux fois par semaine (cf. Préparation pour administration intraveineuse) par voie parentérale IV directe ou en perfusion continue, intra-musculaire ou même sous-cutanée jusqu'à une dose cumulative totale de 300 mg qu'il est conseillé de ne pas dépasser. Les doses, de même que la voie d'administration et le rythme des injections, peuvent être modifiées en fonction du protocole décidé pour la tumeur considérée.

Insuffisant rénal : diminuer la posologie (voir rubrique 5.2 du RCP). »

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

### 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> juin 2005 au 31 mars 2011). La sclérodémie et le syndrome hémolytique et urémique font l'objet d'un suivi particulier depuis 2008 (depuis le PSUR n°4).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées, notamment concernant les rubriques « posologie et mode d'administration », « effets indésirables », « mises et garde spéciales et précautions d'emploi » et « contre-indications » (cf. tableau face-face en Annexe) :

- Il a en particulier été précisé dans la rubrique « mises en gardes spéciales et précautions d'emploi » que « la prévention [des] fibroses demande une surveillance régulière, tant clinique que fonctionnelles respiratoires. Elles peuvent exceptionnellement survenir pour des doses cumulatives faibles. »

Il est rappelé l'importance de mettre en œuvre des explorations fonctionnelles respiratoires préthérapeutiques<sup>1,2</sup>.

- A la demande de l'ANSM, ont ensuite été approuvés les rectificatifs suivant :
  - l'ajout de la sclérodémie dans la rubrique « effets indésirables », suite à l'identification par le comité technique de pharmacovigilance, de deux cas de sclérodémie sous traitement par BLEOMYCINE BELLON.
  - une actualisation des rubriques « contre-indications » et « interactions médicamenteuses » conformément à la mise à jour du Thésaurus des Interactions médicamenteuses de janvier 2015.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel mois Hiver 2014), BLEOMYCINE BELLON n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, sur les carcinomes testiculaires et sur les carcinomes épidermoïdes, et leurs modalités de prise en charge, ont également été prises en compte<sup>3,4,5,6,7,8,9,10,11,12</sup>.

---

<sup>1</sup> J.-L. Deville. Chimiothérapie en oncologie urologique. Prog Urol, 2011;21(11)816-821.

<sup>2</sup> Ngan HY1, Liang RH, Lam WK et al. Cancer Chemother Pharmacol. 1993;32(5):407-9.

<sup>3</sup> HAS. Guide médecin – Affection de Longue Durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. Mars 2012.

<sup>4</sup> Société Française d'Hématologie. Référentiel 2009.

<sup>5</sup> HAS. Guide du parcours de soins. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Lymphome de Hodgkin classique de l'adulte. Juillet 2013.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 1<sup>er</sup> décembre 2010, la place de BLEOMYCINE BELLON dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 1er décembre 2010 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les trois affections concernées par cette spécialité engagent le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention ou de recours dans les stades avancés de la maladie.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BLEOMYCINE BELLON reste important dans les indications de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

▮ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

#### ▮ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

<sup>6</sup> Eichenauer D.A, Engert A, André M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014;25 (3):iii70-iii75.

<sup>7</sup> InVS. Surveillance épidémiologique des cancers. Dernière mise à jour en octobre 2013.

<sup>8</sup> Durand X, Rigaud J, Avances C, et al. Recommandations en onco-urologie 2010 : tumeurs germinales du testicule. *Progès en Urologie* 2010;Suppl. 4:S297-S311.

<sup>9</sup> HAS. Guide Affection Longue Durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancer du testicule – Tumeurs germinales. Mai 2011.

<sup>10</sup> Oldenburg J, Fossa S.D, Nuver J, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24 (6):vi125-vi132.

<sup>11</sup> HAS-InCA. Carcinome épidermoïde cutané (carcinome spinocellulaire) : recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Rapport intégral. Mai 2009.

<sup>12</sup> Société Française de Dermatologie. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome épidermoïde cutané (spinocellulaire) et de ses précurseurs. *Recommandations. Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2009; 136:S166-S175.

Annexe. Tableau face-face de comparaison des RCP - version présentée dans le dossier de renouvellement de mai 2010 et version en vigueur.

|                                                                               | RCP en vigueur lors du dernier renouvellement d'inscription                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | RCP actuellement en vigueur (2/04/2015)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.2 Posologie et mode d'administration                                        | [...]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Veillez noter que 15 mg d'activité de bléomycine correspond à 15 000UI.</b><br>[...]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 4.3 Contre-indications                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Insuffisance respiratoire sévère.</li> <li>· Femme enceinte ou qui allaite.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Hypersensibilité à la substance active (bléomycine) ou à l'un des excipients.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Insuffisance respiratoire sévère.</li> <li>· Femme enceinte ou qui allaite.</li> <li>· <b>En association avec un vaccin vivant atténué et jusqu'à au moins six mois après l'arrêt de la chimiothérapie (voir rubrique 4.5).</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi                          | Mises en garde [...]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Mises en garde <b>spéciales</b> [...] <b>La toxicité pulmonaire est moins importante avec la voie continue. La prévention de ces fibroses demande une surveillance régulière, tant clinique que fonctionnelles respiratoires. Elles peuvent exceptionnellement survenir pour des doses cumulatives faibles.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Certains effets secondaires peuvent indirectement affecter l'aptitude à conduire des véhicules et/ou à utiliser des machines.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 4.8 Effets indésirables                                                       | Réactions hyperthermiques atténuées par les antihistaminiques ; exceptionnellement, réactions anaphylactoïdes.<br><br>· Lésions cutanéomuqueuse régressant spontanément après l'arrêt de la thérapeutique.<br><br>[...] Cette toxicité est symptomatique dans 10 % des cas et mortelle dans 1 % des cas. Le risque augmente avec certaines combinaisons de chimiothérapie: M-BACOD où la vincristine semble majorer la toxicité. La toxicité pulmonaire est moins importante avec la voie continue.<br>[...]<br><br>· Syndrome de Raynaud.<br><br>La toxicité pulmonaire est moins tante en perfusion IV continue | Réactions hyperthermiques atténuées par les antihistaminiques ; exceptionnellement, réactions anaphylactoïdes.<br><br>· Lésions cutanéomuqueuse régressant spontanément après l'arrêt de la thérapeutique.<br><b>Pigmentation cutanée (érythème flagellé).</b><br>· <b>Sclérodermie</b><br><br>[...] Cette toxicité est symptomatique dans 10 % des cas et mortelle dans 1 % des cas. Le risque augmente avec certaines combinaisons de chimiothérapie: M-BACOD où la vincristine semble majorer la toxicité. La toxicité pulmonaire est moins importante avec la voie <b>IV</b> continue.<br>[...] · <b>Des accidents thromboemboliques artériels (tels qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique), parfois fatals, ont été rapportés chez des patients traités par la bléomycine généralement en association avec d'autres anticancéreux.</b><br>· Syndrome de Raynaud <b>pouvant évoluer vers la nécrose.</b><br>· <b>Nécrose au site d'injection.</b><br><br><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b><br><br><b>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>.</b> |