

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 avril 2016

Date d'examen par la Commission : 6 avril 2016

doxorubicine sous une forme liposomale pégylée**CAELYX 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

B/1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 560 361 9 6)

B/1 flacon de 25 ml (CIP : 34009 563 261 5 0)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	L01DB01 (doxorubicine)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et l'Amélioration du Service Médical Rendu suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 9 juillet 2015 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Caelyx est indiqué dans le traitement d'un cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine. »

SMR	Important dans l'indication de l'AMM
ASMR	Les principales nouvelles données fournies fondées sur : - une absence de différence significative, en termes d'efficacité, entre gemcitabine et CAELYX en monothérapie dans deux études et entre CAELYX et topotécan dans l'étude pivot, - une non-infériorité de CAELYX en association au carboplatine versus paclitaxel/carboplatine, ne permettent pas d'établir un avantage clinique pertinent par rapport à ces alternatives. Par conséquent, la Commission considère que CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la stratégie thérapeutique actuelle du cancer de l'ovaire à un stade avancé après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.
Place dans la stratégie thérapeutique	CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée), en monothérapie ou en association, est une option de traitement, au même titre que les alternatives disponibles dans la stratégie thérapeutique du cancer de l'ovaire au stade avancé, après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 21/06/1996 Extension d'indication dans le cancer de l'ovaire : 24/10/2000
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01D Antibiotiques L01DB Anthracyclines et substance apparentées L01DB01 Doxorubicine

02 CONTEXTE

Dans le cadre de la réalisation des travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Offre de Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de spécialités, dont la spécialité CAELYX, solution à diluer pour perfusion, objet du présent avis.

La spécialité CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) a été inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics par la décision du 9 août 1993 publiée au Journal Officiel du 28 août 1993. Par l'arrêté du 4 avril 2005, publié au Journal Officiel du 10 mai 2005, cette spécialité a été inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières.

Le présent avis concerne la réévaluation de CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) dans l'indication validée par l'AMM dans le cancer de l'ovaire à un stade avancé après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine. Les autres indications de CAELYX font l'objet d'un avis séparé.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Caelyx est indiqué :

- En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté.
- **Dans le traitement d'un cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.**
- En association avec le bortézomib pour le traitement du myélome multiple en progression chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà subi ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.
- Dans le traitement du Sarcome de Kaposi (SK) associé au SIDA chez des patients ayant un faible taux de CD4 (< 200 lymphocytes CD4/mm³) et présentant des lésions cutanéo-muqueuses ou viscérales étendues. Caelyx peut être utilisé en tant que chimiothérapie

systemique 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 : alcaloïdes de la pervenche, bléomycine et doxorubicine conventionnelle (ou autre anthracycline), ou chez des patients qui y furent intolérants.»

04 POSOLOGIE

« Caelyx doit uniquement être administré sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'administration d'agents cytotoxiques.

Caelyx présente des propriétés pharmacocinétiques spécifiques et ne doit pas être remplacé par d'autres formulations de chlorhydrate de doxorubicine.

- Posologie

Cancer du sein/Cancer de l'ovaire

Caelyx est administré par voie intraveineuse à la dose de 50 mg/m² une fois toutes les 4 semaines tant qu'il n'y a pas de progression de la maladie et que le traitement est bien toléré par le patient. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le diagnostic et l'identification du stade du cancer de l'ovaire reposent sur la chirurgie et l'examen cytologique ou histologique des échantillons de tissus. Conformément à la classification FIGO, on distingue les cancers diagnostiqués à un stade précoce (stade I) et les autres, considérés comme des stades avancés (stades II, III, IV). Les patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA et atteintes d'un cancer de l'ovaire sensible au platine et en rechute représentent une sous-population bien définie. En France, il est habituel de passer par une consultation d'oncogénétique avant la détermination d'un statut mutationnel BRCA.

Après la chirurgie initiale de diagnostic et d'exérèse, la chimiothérapie standard systémique pour les stades avancés consiste en une combinaison de platine et de taxane (habituellement le carboplatine et le paclitaxel) associé ou pas à un antiVEGF (bevacizumab). Un traitement d'entretien par antiVEGF seul est ensuite administré lorsque celui-ci a été prescrit initialement. Ce traitement est administré pour une durée maximale de 15 mois ou jusqu'à progression de la maladie.

Le traitement de seconde ligne dépend de la sensibilité aux sels de platine utilisés en première ligne. Le délai de rechute, défini par la période entre la fin du premier traitement et la progression de la maladie, permet de classer les patientes selon leur probabilité de réponse à une ligne de chimiothérapie de seconde ligne.

Selon les recommandations du NCCN de 2015, le seuil établi pour définir la sensibilité ou la résistance aux sels de platine est de 6 mois :

- en cas de rechute survenant plus de 6 mois après la dernière dose de platine, le cancer est défini comme sensible aux sels de platine ;
- en cas de rechute survenant moins de 6 mois après la dernière dose de platine, le cancer est considéré comme résistant aux sels de platine.

Les recommandations de l'ESMO de 2013 distinguent les rechutes partiellement sensibles (correspondant à une progression entre 6 et 12 mois après la dernière dose de platine) des rechutes sensibles aux sels de platine (au-delà de 12 mois).

En cas de rechute sensible au platine (rechute survenue dans délai d'au moins 6 mois après la fin de la dernière cure par sels de platine), le protocole est modifié en associant au sel de platine un autre médicament, notamment la gemcitabine ou la doxorubicine liposomale pégylée. A l'issue de

cette seconde ligne de traitement, les patientes sont activement surveillées sans traitement médicamenteux spécifique à l'exception de celles traitées par bevacizumab. Pour les patientes qui n'auraient pas reçu de traitement par bevacizumab en première ligne, il est possible de l'introduire si elles sont considérées comme étant résistantes au platine (rechute avant 6 mois) ou si elles sont considérées comme sensibles au platine (rechute après 6 mois) administré en association au carboplatine-gemcitabine. En dépit d'un taux de réponse élevé, la récurrence reste fréquente.

Pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade, porteuses d'une mutation (somatique ou germinale) des gènes BRCA, en rechute sensible au platine, dès la première rechute et qui sont en réponse, l'olaparib (LYNPARZA) en monothérapie est un traitement d'entretien.

Le pronostic de ce cancer, en cas de sensibilité ou de résistance aux sels de platine, est sombre, avec, en cas de sensibilité aux sels de platine, une survie sans progression de médiane de 8 à 10 mois et une survie globale ≥ 30 mois¹ et, en cas de résistance aux sels de platine, des taux de réponse aux thérapies actuelles allant de 10 à 20%, peu de réponses durables, une survie sans progression médiane allant de 2 à 5 mois et une médiane de la survie globale ≤ 12 mois^{2,3}.

¹ EPAR YONDELIS 2009

² Gordon AN et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized Phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. J Clin Oncol 2001;19: 3312-22

³ Naumann RW, Coleman RL. Management strategies for recurrent platinum-resistant ovarian cancer. Drugs 2011;71:1397-412.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de CAELYX sont les spécialités disposant d'une AMM dans le cancer de l'ovaire en rechute. Parmi ces spécialités, trois disposent d'un libellé d'indication validé par l'AMM précisant le caractère sensible (GEMZAR, YONDELIS et AVASTIN) et/ou résistant aux sels de platine (AVASTIN).

Nom (DCI) Laboratoire	Indication	Avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge
CARBOPLATINE Carboplatine Faulding Pharmaceuticals	Carcinome de l'ovaire d'origine épithéliale.	12 décembre 2001	Important	Il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments de comparaison.	Oui
HYCANTIN (topotécan) et les génériques Novartis Pharma	Topotécan en monothérapie est indiqué dans le traitement du carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une première ou de plusieurs lignes de chimiothérapie.	5 février 1997	Important	Compte tenu de son rapport bénéfice/risque Hycamtin apporte une ASMR modeste (niveau III) dans le traitement du cancer de l'ovaire.	Oui
TAXOL (paclitaxel) et les génériques Bristol-Myers Squibb	Carcinome de l'ovaire, en traitement de deuxième intention du cancer de l'ovaire chez les patientes présentant un carcinome métastatique de l'ovaire après échec du traitement classique à base de sels de platine.	Inscription antérieure au décret de 1999			Oui
GEMZAR (gemcitabine) et les génériques Lilly	Traitement du carcinome épithélial de l'ovaire localement avancé ou métastatique, en association avec le carboplatine, chez les patientes en rechute suite à un <u>intervalle sans récurrence d'au moins 6 mois</u> après un traitement en 1 ^{ère} ligne à base de sels de platine.	Indication non évaluée par la CT (le laboratoire n'a pas sollicité l'inscription aux collectivités pour cette indication obtenue le 06/05/2009).			Non
YONDELIS* (trabectedine) Pharma Mar	Yondelis <u>en association à la doxorubicine liposomale pégylée (DLP)</u> est indiqué chez les patientes atteintes de cancer des ovaires récidivant <u>sensible au platine</u> .	16 juin 2010	Important	Compte tenu des résultats issus d'une analyse de sous-groupe ayant montré un gain absolu de 2 mois de survie sans progression en faveur de l'association Yondelis + DLP versus DLP seule, sans amélioration de survie globale et au prix d'une augmentation de la toxicité hématologique et hépatique, la commission que cette association n'apporte pas d'ASMR (niveau V)	Oui

Nom (DCI) Laboratoire	Indication	Avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge
				dans la stratégie thérapeutique. Yondelis + DLP constitue un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge du cancer des ovaires récidivant sensible au platine.	
AVASTIN* (bevacizumab) ROCHE	En association au carboplatine et à la gemcitabine, chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récurrence, <u>sensible aux sels de platine</u> et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.	1 ^{er} avril 2015	Important	En tenant compte à la fois : - d'une quantité d'effet modeste sur la survie sans progression sans gain démontré sur la survie globale et la qualité de vie (évaluée uniquement dans l'étude en cas de résistance aux sels de platine), - d'une augmentation de la toxicité avec un pourcentage d'arrêts de traitement pour événements indésirables allant de 19,8% (étude OCEANS) à 43,6% (étude AURELIA), la Commission considère qu'AVASTIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans ces deux extensions d'indication (cancer de l'ovaire en première récurrence, sensible aux sels de platine et cancer de l'ovaire en rechute, résistant aux sels de platine).	Oui
	En association au paclitaxel, au topotécan, ou à la doxorubicine liposomale pégylée est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, <u>résistant aux sels de platine</u> , qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapies et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.		Important		

* Il est à noter que les spécialités YONDELIS et AVASTIN disposent d'une l'AMM en association à CAELYX. La posologie de CAELYX évaluée a été de 30 mg/m² dans le cadre de l'association à YONDELIS et de 40 mg/m² en association à AVASTIN. L'indication AMM de CAELYX ne mentionne pas ces associations à ce jour.

06.2 Autres technologies de santé

Néant

Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI / NON	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui	Périmètre identique à l'indication de l'AMM européenne
Autriche		
Belgique		
Espagne		
Grande-Bretagne		
Grèce		
Hongrie		
Italie		
Irlande		
Luxembourg		
Pays-Bas		
Pologne		
Portugal		
Russie		
Suisse		
Danemark	Non	
Finlande		
Norvège		
Suède		

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DANS LE CANCER DE L'OVAIRE

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 7 mars 2001 relatif à CAELYX (extension d'indication dans le cancer de l'ovaire)
Indication	traitement d'un cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine
SMR	Modéré avec un rapport efficacité/effets indésirables moyen
ASMR (libellé)	« Dans le traitement du cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine, CAELYX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres doxorubicines. »

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

A l'appui de la demande de réévaluation, le laboratoire a fourni des données :

► en monothérapie

- un résumé de l'étude pivot 30-49², comparant CAELYX au topotécan (HYCAMTIN), déjà évaluée par la Commission (avis du 07/03/2001) ainsi que des résultats actualisés⁴ ;
- les publications de deux études de phase III^{5, 6} comparant la gemcitabine à CAELYX chez des patientes en rechute partiellement sensible et/ou résistante aux sels de platine ;

► en association au carboplatine

- deux publications de l'étude de non-infériorité de phase III (CALYPSO)^{7,8} comparant l'association de CAELYX au carboplatine versus paclitaxel + carboplatine chez des patientes en rechute sensible aux sels de platine
- plusieurs publications portant sur cette même étude qui ne seront pas détaillées car concernent des analyses post hoc et en sous-groupes (chez les patientes en rechute dans un délai compris entre 6 et 12 mois⁹ ou dans un délai supérieur à 24 mois¹⁰).

Le laboratoire a également fournis 2 méta-analyses^{11, 12} et une revue Cochrane¹³.

Les données d'efficacité et de tolérance des associations de CAELYX + YONDELIS (trabectédine) chez des patientes en rechute sensible aux sels de platine ou de CAELYX + AVASTIN (bevacizumab) chez des patientes en rechute résistante aux sels de platine sont résumées dans le paragraphe 9.1.3 « Autres données » de cet avis. Ces données, qui évaluent l'ajout d'un médicament (YONDELIS ou AVASTIN) à CAELYX versus CAELYX seul, ne permettent pas de quantifier l'apport thérapeutique de CAELYX et sont donc présentées à titre informatif, en vue de la description de la place de CAELYX dans la stratégie thérapeutique.

⁴ Gordon AN, Tonda M, Sun S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95:1-8

⁵ Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:890-896

⁶ Mutch DG, Orlando M, Goss T et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811-18

⁷ Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010, 28:3323-9

⁸ Wagner U, Marth c, Largillier R et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 2012;107:588-91

⁹ Gladiéff L, Ferrero A, De Rauglaudre G et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23:1185-9

¹⁰ Mahner S, Meier W, du Bois A et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in very platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Eur J Cancer* 2015;51:352-8

¹¹ Staropoli N. Pegylated liposomal doxorubicin in the management of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Biol Ther* 2014, 1;15:707-20

¹² Gibson JM. The role of pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncologist* 2013;18:1022-31

¹³ Lawrie TA. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 9;7:CD006910.

9.1.1 Rappel des données cliniques initiales : CAELYX versus topotécan

Dans son avis d'inscription du 07 mars 2001, la Commission disposait d'une étude (l'étude pivot 30-49⁴) ouverte de non-infériorité, de phase III (30-49) comparant CAELYX en monothérapie, à la posologie de 50 mg/m² I.V. toutes les 4 semaines, au topotécan (HYCAMTIN), à la posologie de 1,5 mg/m² I.V. pendant 5 jours consécutifs toutes les 3 semaines, en termes de temps médian jusqu'à progression, chez 474 patientes atteintes d'un carcinome épithélial de l'ovaire en échec après une chimiothérapie de première ligne à base de platine.

Sur la base des résultats de cette étude, la Commission avait conclu que le rapport efficacité/effets indésirables de CAELYX est comparable à celui de l'HYCAMTIN (topotécan), à savoir moyen, que le SMR de CAELYX était modéré et que CAELYX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres doxorubicines dans le traitement du cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.

9.1.2 Nouvelles données fournies

9.1.2.1 CAELYX en monothérapie versus topotécan

Le laboratoire a fourni les résultats actualisés de survie globale (critère secondaire de jugement) de l'étude pivot 30-49, comparant CAELYX à topotécan, en monothérapie. A la date d'analyse du 5 mai 2003, 87% des patientes de l'étude étaient décédées (413/474) et le HR a été de 1,22 IC_{95%} [1,00-1,48], p=0,05, avec une médiane de survie globale de 14,5 mois dans le groupe CAELYX et de 13,8 mois dans le groupe topotécan. A titre informatif, dans le sous-groupe des patientes en rechute résistante aux sels de platine (c'est-à-dire dans la sous-population éligible à une monothérapie selon la stratégie thérapeutique actuelle), la survie globale n'a pas différé (HR=1,07 IC_{95%} [0,82-1,39], NS).

9.1.2.2 CAELYX en monothérapie versus gemcitabine

► Etude MITO-3⁵

Etude de phase III, randomisée, ouverte, réalisée en Italie, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de GEMZAR (gemcitabine) par rapport au CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire lors d'une première rechute, partiellement sensible (intervalle libre entre la dernière dose de sels de platine et la rechute compris entre 6 et 12 mois) ou résistante aux sels de platine (intervalle < à 6 mois).

La méthodologie de l'étude MITO-3 est décrite dans le tableau ci-dessous.

Parmi les critères d'inclusion	- patientes âgées de 18 ans et plus avec un cancer de l'ovaire (mesurable ou évaluable selon des critères d'évaluation de réponse dans les tumeurs solides), - en échec après une première ligne par sels de platine et paclitaxel, - réfractaire ou partiellement sensible aux sels de platine (intervalle libre depuis la dernière cure à base de sels de platine < 12 mois).
Parmi les critères de non inclusion	- espérance de vie ≤ 3 mois - Antécédent de traitement par gemcitabine ou par doxorubicine liposomale pégylée
Groupes de traitement	- <u>GEMZAR (gemcitabine)</u> : 1 000 mg/m² les jours J1, J8, et J15 tous les 28 jours par perfusion I.V. de 30 minutes - <u>CAELYX</u> (doxorubicine liposomale pégylée) : 40 mg/m² tous les 28 jours par perfusion I.V. d'une heure avec prémédication par méthylprednisolone (20mg en I.V.) 30 minutes avant. A noter que la posologie utilisée dans cette étude (40 mg/m²), plus faible que celle validée par l'AMM (50 mg/m²) est fréquemment utilisée selon les experts en pratique pour réduire la toxicité. La randomisation (1 :1) a été stratifiée selon la durée de l'intervalle libre depuis la fin du traitement par sels de platine (< 6 mois versus 7-12 mois) et le stade la maladie.
Critère de jugement principal	temps jusqu'à progression défini comme la durée entre la date de randomisation et la date de progression documentée de la maladie (selon les critères RECIST) ou la date de dernière nouvelle.
Parmi les critères de jugement secondaires	- survie globale, définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de décès, quelle qu'en soit la cause ou la date de dernière nouvelle, - pourcentage de réponse.

Calcul du nombre de sujets nécessaires / analyse statistique	Les hypothèses retenues pour le calcul de la taille de l'échantillon ont été les suivantes : - HR attendu de temps jusqu'à progression de 0,63 en considérant qu'un temps jusqu'à progression médian de 19 semaines dans le groupe GEMZAR et de 12 semaines serait observé dans le groupe CAELYX - un test log-rank avec un risque alpha de 0,05 et une puissance de 80%. Au total, 147 patientes devaient être randomisées selon un ratio 1 :1.
--	---

Résultats

Caractéristiques des patientes à l'inclusion

Entre janvier 2003 et janvier 2007, 153 patientes ont été incluses et randomisées (population ITT) : 77 dans le groupe GEMZAR (dont 6 qui ont refusé le traitement) et 76 dans le groupe CAELYX (dont 4 qui ont refusé le traitement).

A l'inclusion, l'âge médian des patientes était de 63 ans. Les patientes étaient en bon état général (statut de performance PS ECOG 0 : 46% ou PS 1 : 47%) et 95% avaient un cancer ovarien de stade FIGO III ou IV. Environ 56% des patientes avaient rechuté dans les 6 mois après la dernière cure à base de sels de platine et 44% entre 7 et 12 mois.

Résultats sur le critère principal de jugement

En juin 2007, 134 patientes ont progressé (88%) et 95 patientes étaient décédées (62%).

Après un suivi médian de 39 semaines, il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes de traitement sur le temps jusqu'à progression : le temps médian jusqu'à progression a été de 20 semaines dans le groupe GEMZAR et de 16 semaines dans le groupe CAELYX (p=0,41, NS).

Cette étude n'a donc pas atteint son objectif principal pour la démonstration de supériorité de la gemcitabine versus CAELYX, les résultats sur les critères secondaires sont donnés uniquement à titre d'information :

- la médiane de survie globale a été de 51 semaines dans le groupe GEMZAR et de 56 semaines dans le groupe CAELYX (NS) ;
- il n'a pas été observé de différence sur les pourcentages de réponse globale : 23,3% (18/77) dans le groupe GEMZAR et 14,5% (11/76) dans le groupe CAELYX, dans la population ITT.

► Etude Mutch et al.⁶

Etude de phase III, randomisée, ouverte, réalisée aux Etats-Unis dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de la gemcitabine (GEMZAR) par rapport à la doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX) chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire en rechute résistante aux sels de platine en deuxième ou troisième ligne.

La méthodologie de cette étude est décrite dans le tableau ci-dessous.

Parmi les critères d'inclusion	- patientes âgées de 18 ans et plus présentant un diagnostic documenté de cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope, ou un carcinome primitif du péritoine, - en échec à 2 lignes de traitement maximum, - précédemment traitées par une chimiothérapie à base de sels de platine, - réfractaire aux sels de platine (intervalle libre depuis la dernière cure à base de sels de platine < 6 mois).
Parmi les critères de non inclusion	radiothérapie au niveau du sein, de la tête ou du cou, ou une radiothérapie abdominale ou pelvienne dans les trois dernières années.
Groupes de traitement	- <u>GEMZAR (gemcitabine)</u> : 1 000 mg/m² les jours J1, J8 tous les 21 jours par perfusion I.V. de 30 minutes - <u>CAELYX</u> (doxorubicine liposomale pégylée) : 50 mg/m² tous les 28 jours par perfusion I.V. d'une heure. Le cross-over était autorisé en cas de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable.
Critère de jugement principal	Survie sans progression définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie ou du décès, quel qu'en soit la cause
Parmi les critères de jugement secondaires	- survie globale définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de décès, quelle qu'en soit la cause, - temps jusqu'à échec au traitement défini comme la durée entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie, ou du décès, ou de l'arrêt du traitement, ou du changement de traitement, - pourcentage de réponse.

Résultats

Caractéristiques des patientes à l'inclusion

Entre juillet 2002 et mai 2004, 195 patientes ont été randomisées (population ITT) : 99 dans le groupe GEMZAR (gemcitabine) et 96 dans le groupe CAELYX.

A l'inclusion, l'âge médian des patientes était de 59 ans dans le groupe GEMZAR (gemcitabine) et de 62 ans dans le groupe CAELYX. Les patientes étaient en bon état général (statut de performance PS 0 : 62% ou PS 1 : 34%). La proportion de patientes ayant un cancer ovarien de stade FIGO III ou IV n'est pas précisée dans la publication. Environ deux tiers des patientes avaient été précédemment traitées par une ligne de chimiothérapie (61% dans le groupe GEMZAR et 68% dans le groupe CAELYX). La quasi-totalité avait été prétraitée par taxanes (99%). Le délai médian entre le dernier traitement et la rechute était de 3,5 mois dans le groupe GEMZAR (gemcitabine) et de 4,3 mois dans le groupe CAELYX.

Résultats sur le critère principal de jugement

Lors de l'analyse réalisée en février 2005, la survie sans progression n'a pas différé entre les 2 groupes : la médiane de survie sans progression a été de 3,6 mois dans le groupe GEMZAR (gemcitabine) et de 3,1 mois dans le groupe CAELYX ($p=0,08$, NS).

Cette étude n'a donc pas atteint son objectif principal pour la démonstration de supériorité de la gemcitabine versus CAELYX. Par conséquent, les résultats sur les critères secondaires sont présentés uniquement à titre d'information :

- la médiane de survie globale, évaluée un an après l'analyse principale de la survie globale (en février 2006), a été de 12,7 mois dans le groupe GEMZAR (gemcitabine) et de 13,5 mois dans le groupe CAELYX. A noter qu'un cross-over a eu lieu pour 130 des 195 patientes (67%) : 64 patientes des 99 randomisées dans le groupe GEMZAR (gemcitabine) et 66 des 96 patientes randomisées dans le groupe CAELYX ;
- le temps médian jusqu'à progression a été de 2,7 mois pour le groupe GEMZAR (gemcitabine) et de 2,5 mois pour le groupe CAELYX ;
- le pourcentage de réponse globale a été de 6,1% (6/99) dans le groupe GEMZAR (gemcitabine) et de 8,3% (8/96) dans le groupe CAELYX avant cross-over.

9.1.2.3 CAELYX en association au carboplatine versus paclitaxel + carboplatine

Etude CALYPSO de phase III ouverte ayant pour objectif d'évaluer la non-infériorité de l'association CAELYX + carboplatine versus paclitaxel + carboplatine chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire en rechute partiellement sensible ou sensible aux sels de platine.

A noter que le libellé de l'indication AMM de CAELYX n'est pas restreint à une utilisation en monothérapie et que cette étude du GCIG (Gynecologic Cancer InterGroup) a été réalisée avec une posologie plus faible (30 mg/m²) que celle validée par l'AMM (50 mg/m²) mais qui correspondrait à celle utilisée en pratique dans le cadre d'une association (selon les experts).

La méthodologie de l'étude CALYPSO est décrite dans le tableau ci-dessous.

Parmi les critères d'inclusion	- patientes âgées de 18 ans et plus ayant un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou papillaires, - avec une progression documentée survenant dans un délai > 6 mois après la première ou deuxième cure à base de sels de platine, - précédemment traitées par taxane, - statut de performance PS ECOG ≤ 2, - espérance de vie ≥ 12 mois.
Parmi les critères de non inclusion	- antécédents de neuropathies
Groupes de traitement	- <u>CAELYX + carboplatine</u> : CAELYX à la posologie de 30 mg/m² + carboplatine (AUC5), par voie I.V. à J1, sur des cycles d'une durée de 4 semaines (6 cycles maximum, en l'absence de

	survenue d'une toxicité non acceptable) - paclitaxel + carboplatine : paclitaxel à la posologie de 175 mg/m² + carboplatine (AUC5) par voie I.V. à J1, sur des cycles d'une durée de 3 semaines (6 cycles max, en l'absence de survenue d'une toxicité non acceptable). La randomisation (1 :1) a été stratifiée selon les 3 critères suivants : - la durée de l'intervalle libre depuis la fin du traitement par sels de platine de première ligne (> 6 à 12 mois versus > 12 mois), - une maladie mesurable (oui versus non), - le centre.
Critère de jugement principal	Survie sans progression défini comme la durée entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie (évaluée par un comité indépendant), ou de décès quelle qu'en soit la cause. La définition de la progression était basée sur les critères radiologiques (RECIST) ou cliniques (GCIG et pouvait inclure les événements suivants : survenue d'une nouvelle lésion, progression de la tumeur (mesurable ou non), élévation du CA-125, détérioration de l'état de santé en lien avec le cancer de l'ovaire).
Parmi les critères de jugement secondaires	- survie globale définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de décès, quelle qu'en soit la cause, - tolérance, - qualité de vie.
Calcul du nombre de sujets nécessaires / analyse statistique	Un total de 898 patientes évaluables avec un nombre estimé de progressions de 745 était nécessaire afin de détecter la non-infériorité du groupe CAELYX + carboplatine par rapport au groupe paclitaxel + carboplatine, en prenant comme limite de non-infériorité un HR de 1,23 à 15 mois ou une différence absolue de 7,9% à 12 mois, une puissance de 90% et un risque α à 0,05.

Résultats

Caractéristiques des patientes à l'inclusion

Entre avril 2005 et septembre 2007, 976 patientes ont été randomisées (population ITT) : 467 dans le groupe CAELYX + carboplatine et 509 dans le groupe paclitaxel + carboplatine.

A l'inclusion, l'âge médian des patientes était de 60,5 ans dans le groupe CAELYX + carboplatine et de 61 ans dans le groupe paclitaxel + carboplatine. Les patientes étaient en bon état général (statut de performance PS ECOG 0 : 62% ou PS 1 : 33%) et 85% avaient un cancer de stade FIGO III ou IV. Environ 35% des patientes avaient rechuté entre 6 et 12 mois après la dernière cure à base de sels de platine et 65% avec un intervalle supérieur à 12 mois.

Les patientes avaient reçu antérieurement une ligne de traitement pour 85% d'entre elles majoritairement du carboplatine et un taxane (83%).

Résultats du critère principal de jugement : survie sans progression

Lors de l'analyse principale en ITT, après un suivi médian de 22 mois, la médiane de PFS a été de 11,3 mois dans le groupe CAELYX + carboplatine et de 9,4 mois dans le groupe dans le groupe paclitaxel + carboplatine. Le hazard ratio (HR) a été de 0,82 IC_{95%} [0,72-0,94] avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de 0,94 donc inférieure à la limite de 1,23 prévue au protocole.

A noter que la définition de la progression retenue au protocole a été large et pouvait inclure des progressions évaluées par des critères autres que RECIST. Cela a été le cas pour 20% des progressions dans chacun des 2 groupes qui ont été basées sur l'élévation du CA-125.

Plusieurs réserves méthodologiques sont soulignées :

- dans cette étude de non infériorité réalisée en ouvert, l'analyse du critère principal a été effectuée dans la population ITT, et les résultats ne sont pas disponibles en per-protocole. L'analyse en ITT n'est pas conservatrice pour un essai de non-infériorité ;
- l'analyse des résultats est réalisée avec un intervalle de confiance unilatéral à 95% au lieu de 97,5% classiquement utilisé dans les études de non-infériorité ;
- il n'est pas précisé dans la publication que la réalisation d'une analyse de supériorité à l'issue de la démonstration de la non-infériorité était prévue au protocole. Néanmoins, les auteurs ayant publié cette étude mettent en exergue la supériorité de CAELYX + carboplatine par rapport au paclitaxel + carboplatine. Le gain en survie sans progression avec l'association CAELYX + carboplatine par rapport au paclitaxel + carboplatine est faible (augmentation de la médiane de survie sans progression de 1,9 mois).

Résultats des critères secondaires de jugement

S'agissant d'une étude de non infériorité, les résultats sur les critères secondaires sont donnés à titre d'information.

Après un suivi médian de 22 mois, la survie globale n'a pas différé entre les deux groupes. Parmi les 973 patientes incluses, 334 décès ont été déclarés. Comme lors de l'analyse principale, la médiane de survie globale n'a pas différé entre les deux groupes après un suivi médian de 49 mois : 663 décès ont été rapportés (317 dans le groupe CAELYX + carboplatine et 346 dans le groupe paclitaxel + carboplatine). Les médianes de survie globale ont été de 30,7 mois dans le groupe CAELYX + carboplatine versus 33,0 mois dans le groupe paclitaxel + carboplatine, HR = 0,99 IC_{95%} [0,85 ; 1,16], NS.

Une publication¹⁴ rapporte des données de qualité de vie (échelles QLQ-C30 et QLQ-OV28) obtenues dans cette étude ouverte de non-infériorité. Les données manquantes ont été nombreuses (10% à l'inclusion, au moins 30% à 3 et 6 mois, 40% à 9 mois et 50% à 12 mois). Par conséquent, ces données, parcellaires, ne permettent pas de tirer de conclusions et ne seront pas présentées.

9.1.2.4 Données bibliographiques

Le laboratoire cite dans son dossier 2 méta-analyses^{11,12} et une revue Cochrane¹³ qui n'apportent que peu d'informations supplémentaires dans la mesure où les études prises en compte, en monothérapie ou en association, correspondent :

- aux études décrites dans le présent avis et sont prééminentes,
- à des études de moindre niveau de preuve (phase II) ou portant sur des médicaments ne disposant pas d'AMM en France (patupilone, canfosfamide, vintafolide) ou dans des indications non validées par l'AMM (en première ligne).

Les auteurs de ces méta-analyses concluent notamment que l'ajout de CAELYX apporte un avantage minime en termes de survie sans progression sans impact sur la survie globale et que la survie sans progression avec une monothérapie par CAELYX est similaire aux autres monothérapies.

9.1.3 Autres données

9.1.3.1 En association à YONDELIS (trabectédine), pour les rechutes sensibles aux sels de platine

Pour rappel, la commission de la Transparence a évalué dans son avis du 16/06/2010, relatif à YONDELIS, l'indication AMM suivante : « Yondelis en association à la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) est indiqué chez les patientes atteintes de cancer des ovaires récidivant sensible au platine ».

Selon le RCP, la posologie recommandée dans le cadre de cette association est 1,1 mg/m² de YONDELIS toutes les trois semaines, en perfusion intraveineuse administrée sur une durée de 3 heures immédiatement après l'administration d'une dose de 30 mg/m² de CAELYX.

L'avis de la Commission était fondé sur les données suivantes :

« L'étude OVA-301 a inclus 672 patientes ayant déjà été traitées pour un cancer ovarien avancé, en échec plus de 6 mois après le début d'un traitement de première ligne par chimiothérapie à base de platine. La population incluse comportait 64% de patientes atteintes de tumeurs sensibles au platine et 36% de patientes atteintes de tumeurs résistantes au platine. Cette étude a comparé un groupe traité par YONDELIS à la posologie de 1,1 mg/m² associé à la doxorubicine liposomale (DLP) à la posologie de 30 mg/m², administrés toutes les 3 semaines, à un groupe traité par la DLP en monothérapie à la posologie de 50 mg/m² toutes les 4 semaines.

¹⁴ Brundage M. Health-related quality of life in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer--results from the CALYPSO trial. Ann Oncol 2012;23:2020-7

Dans l'ensemble de la population selon une analyse radiologique indépendante, dans le groupe YONDELIS + DLP 30 mg/m² par rapport au groupe DLP 50 mg/m² seule,

- la survie sans progression (critère principal) a été de 7,3 mois versus 5,8 mois, soit un gain absolu de 1,5 mois, (HR = 0,79 IC 95% [0,65 - 0,96], p = 0,0190).
- le pourcentage de réponse tumorale 27,6% versus 18,8%.
- le pourcentage de normalisation du CA-125 a été de 30% versus 20%.

En revanche, il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur

- la durée médiane de la réponse : 7,9 mois versus 7,7 mois, p = 0,0920).
- la médiane de survie globale: 22,4 mois versus 19,5 mois.
- l'évaluation globale de la qualité de vie.

Dans le sous-groupe des patientes dont la tumeur était sensible au platine (intervalle libre de traitement par platine plus de 6 mois) correspondant à la population retenue par l'AMM (n = 417), dans le groupe YONDELIS + DLP 30 mg/m² par rapport au groupe DLP 50 mg/m² seule, la survie sans progression a été de 9,7 mois versus 7,5 mois, soit un gain absolu de 2,2 mois, (HR = 0,73 IC 95% [0,56 - 0,95], p = 0,0170).

Dans le sous-groupe des patientes dont la tumeur était résistante au platine (n = 228), la survie sans progression n'a pas différé entre les deux groupes : 3,7 mois avec YONDELIS + DLP versus 4 mois avec DLP seule (HR = 0,95 IC 95% [0,7 - 1,3]).

La tolérance a été moins bonne, dans le groupe YONDELIS + DLP 30 mg/m² par rapport au groupe DLP 50 mg/m² seule : toxicité principalement hématologique [neutropénie de grades 3 et 4 (72% versus 29,5%) et thrombopénie de grades 3-4 (23,1% versus 4,3%)] et hépatique [augmentation des ALAT de grades 3 et 4 (50,1% versus 2,2%)]. »

Sur la base de ces données, dans son avis du 16 juin 2010 relatif à YONDELIS (trabectedine), la Commission avait considéré que :

- le SMR est important avec un rapport efficacité/effets indésirables moyen,
- cette association n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la stratégie thérapeutique compte tenu des résultats issus d'une analyse de sous-groupe ayant montré un gain absolu de 2 mois de survie sans progression en faveur de l'association YONDELIS + doxorubicine liposomale pégylée versus doxorubicine liposomale pégylée seule, sans amélioration de survie globale et au prix d'une augmentation de la toxicité hématologique et hépatique. Cette association constitue un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge du cancer des ovaires récidivant sensible au platine.

9.1.3.2 En association à AVASTIN (bévacizumab), pour les rechutes résistantes aux sels de platine

Pour rappel, la commission de la Transparence a évalué dans son avis du 01/04/2015, relatif à AVASTIN, l'indication suivante : « cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapies et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF cancer, en association au paclitaxel, au topotécan, ou à la doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX) ».

Cet avis était fondé sur les données suivantes :

« Les données d'efficacité d'AVASTIN (bevacizumab) dans l'indication cancer de l'ovaire en rechute et résistant aux sels de platine sont issues d'une étude (étude AURELIA) de phase III ouverte randomisée ayant évalué l'effet de l'ajout d'AVASTIN à la chimiothérapie (doxorubicine liposomale pégylée ou paclitaxel ou topotécan), par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule. La résistance aux sels de platine était définie comme une rechute dans les 6 mois après la dernière dose reçue de sels de platine.

Un total de 383 patientes a été sélectionné et 361 randomisées entre les deux groupes de traitement de l'essai, représentant ainsi la population en ITT.

- 179 patientes dans le groupe bevacizumab,
- 182 patientes dans le groupe comparateur.

L'âge médian était de 61 ans. La majorité des patientes (98,1%) était caucasienne, et présentait un cancer épithélial de l'ovaire (88,3%). Les patientes présentaient un stade FIGO III (55,2%) ou IV (26,2%) et avaient en majorité un statut ECOG à 0 (58,8%).

La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 6,7 mois dans le groupe bevacizumab versus 3,4 mois dans le groupe comparateur soit un gain absolu de 3,3 mois en faveur du groupe bevacizumab (HR=0,379, IC95% [0,296 ; 0,485], $p<0,0001$).

Le taux de réponse objective (complète ou partielle) a été de 28,2% dans le groupe bevacizumab versus 12,5% dans le groupe comparateur ($p=0,0010$).

Parmi les patientes ayant présenté une réponse objective, la durée médiane de la réponse au traitement a été de 9,4 mois bevacizumab versus 5,4 mois dans le groupe comparateur (HR=0,450, IC95% [0,225 ; 0,900], $p=0,0202$).

La médiane de survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes : 16,6 mois dans le groupe bevacizumab versus 13,3 mois dans le groupe comparateur (HR=0,870, IC95% [0,678 ; 1,116], $p=0,2711$).

Les résultats du score général du questionnaire de qualité de vie n'ont pas montré de différence entre les deux groupes. »

Sur la base de ces données, dans son avis du 1^{er} avril 2015 relatif à AVASTIN (bevacizumab), la Commission avait considéré que :

- le SMR est important,
- AVASTIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en tenant compte à la fois :
 - d'une quantité d'effet modeste sur la survie sans progression sans gain démontré sur la survie globale et la qualité de vie (évaluée uniquement dans l'étude en cas de résistance aux sels de platine),
 - d'une augmentation de la toxicité avec un pourcentage d'arrêts de traitement pour événements indésirables de 43,6% (étude AURELIA).

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Rappel des données de tolérance

9.2.1.1 Issues de l'étude pivot 30-49 : CAELYX versus topotécan (avis d'inscription du 07/03/2001)

« Les effets indésirables de CAELYX sont essentiellement :

- Myélosuppression faible à modérée
- Syndrome main pied (de grade supérieur à 3 dans 23 % des cas)
- Stomatite ».

9.2.1.2 Issues du RCP

« Dans les études cliniques réalisées dans le cancer du sein et de l'ovaire (50 mg/m² toutes les 4 semaines), l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'érythrodysesthésie palmoplantaire (EPP). L'incidence globale d'EPP rapportée était de 44,0% - 46,1%. Ces effets étaient généralement légers, les cas sévères (grade 3) sont rapportés dans 17%-19,5 % des cas. L'incidence des cas affectant le pronostic vital (grade 4) était inférieure à 1%. Les EPP ont peu fréquemment conduit à un arrêt définitif du traitement (3,7%-7,0%). » [...]

« Les autres effets les plus fréquemment rapportés dans les sous-groupes cancer du sein ou de l'ovaire étaient stomatites/mucites et nausées. »

9.2.2 Actualisation des données de tolérance

9.2.2.1 En monothérapie

► Etude MITO-3⁵

La fréquence des arrêts de traitement a été de 22% dans le groupe GEMZAR et de 14% dans le groupe CAELYX.

Les fréquences des événements indésirables hématologiques de grades 3 ou 4 ont été (GEMZAR versus CAELYX) :

- neutropénie : 22,5% versus 7%
- anémie : 7% versus 5%
- thrombopénie : 5,6% versus 0%.

Les événements indésirables de grades 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été

- dans le groupe GEMZAR (versus CAELYX) :
 - fatigue : 8,5% versus 5,5%
 - toxicité hépatique : 5,6% versus 1%
- dans le groupe CAELYX (versus GEMZAR) :
 - nausées/vomissements : 5,5% versus 1,4%
 - érythrodysesthésie palmo-plantaire : 5,5% versus 0%
 - mucite : 3% versus 1%
 - réactions d'hypersensibilité : 4% versus 1%.

► Etude Mutch et al.⁶

Les fréquences des événements indésirables hématologiques de grades 3 ou 4 ont été (GEMZAR versus CAELYX) :

- neutropénie : 38% versus 19%
- anémie : 3% versus 2%
- thrombopénie : 6% versus 5%.

Les événements indésirables de grades 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été (GEMZAR vs CAELYX) : nausées/vomissements (12% versus 4%), fatigue (11% versus 1%) et syndrome main-pied (0% versus 10%).

9.2.2.2 En association au carboplatine : étude CALYPSO

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 6% dans le groupe CAELYX + carboplatine et de 15% dans le groupe paclitaxel + carboplatine, principalement en raison de réactions d'hypersensibilité (1% et 6%).

La fréquence des neutropénies de grades 3 ou 4 a été de 35,2% dans le groupe CAELYX + carboplatine et de 45,7% dans le groupe paclitaxel + carboplatine. Celle des thrombocytopénies de grades 3 ou 4 a été de 15,9% dans le groupe CAELYX + carboplatine et de 6,2% dans le groupe paclitaxel + carboplatine.

Un événement indésirable non-hématologique de grades 3 ou 4 a été rapporté chez 28,4% du groupe CAELYX + carboplatine et chez 36,8% du groupe paclitaxel + carboplatine.

Le profil de tolérance a été différent entre les 2 groupes. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été notamment :

- dans le groupe CAELYX + carboplatine (versus paclitaxel + carboplatine) :
 - érythrodysesthésie palmo-plantaire : 38,6% versus 10,2% (dont grades ≥ 2 : 12% versus 2,2%)
 - vomissements : 48,9% versus 36,1% (dont grades ≥ 2 : 22,5% versus 15,6%)
 - diarrhées : 23,2% versus 31,6% (dont grades ≥ 2 : 5,4% versus 7,6%)
 - mucite : 39,1% versus 26,1% (dont grades ≥ 2 : 13,9% versus 7%)
- dans le groupe paclitaxel + carboplatine (versus CAELYX + carboplatine) :
 - neuropathies sensorielles : 73,1% versus 39,9% (dont grades ≥ 2 : 26,9% versus 4,9%)
 - réactions d'hypersensibilité : 32,9% versus 15,5% (dont grades ≥ 2 : 18,8% versus 5,6%)
 - alopecie : 90,2% versus 34% (dont grades ≥ 2 : 83,6% versus 7%).

Dans le groupe CAELYX + carboplatine, deux décès liés au traitement ont été rapportés (une hémorragie cérébrale et une leucémie aigüe myéloïde) et deux autres avec une causalité douteuse (une hémorragie sous arachnoïdienne suite à une rupture d'anévrisme et une embolie pulmonaire).

9.2.2.3 Issues du RCP

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 21/10/2010 au 20/10/2011¹⁵.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées. Il a notamment été ajouté, dans les rubriques 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables du RCP, de très rares cas de cancers secondaires de la cavité buccale chez les patients traités par CAELYX sur une période de plus de un an ou ayant reçu une dose cumulée supérieure à 720 mg/m² (rectificatif d'AMM du 11/09/2014).

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Aucune donnée d'utilisation ou de prescription n'a été fournie par le laboratoire.

09.4 Résumé & discussion

Dans le cadre de la réévaluation du SMR et de l'ASMR de CAELYX dans le cancer ovarien à un stade avancé après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine, deux nouvelles études réalisées après l'étude pivot sont disponibles en monothérapie (MITO-3 et Mutch et al.) et une en association au carboplatine (CALYPSO).

Lors de l'évaluation initiale en 2001 sur la base de l'étude pivot ayant comparé CAELYX (50 mg/m²) au topotécan (HYCAMTIN), à la posologie de 1,5 mg/m², chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire en rechute, partiellement sensible ou résistante aux sels de platine, la commission de la Transparence avait conclu que le rapport efficacité/effets indésirables de CAELYX était comparable à celui du topotécan (HYCAMTIN). L'actualisation des données de survie globale n'a pas montré de différence entre les deux groupes (HR=1,22 IC_{95%} [1,00-1,48], p=0,05).

En monothérapie, lors d'une rechute, partiellement sensible et/ou résistante aux sels de platine, dans deux nouvelles études, il n'y a pas eu différence significative entre la gemcitabine et CAELYX avec de courtes médianes de :

- temps jusqu'à progression : 20 semaines dans le groupe gemcitabine (1 000 mg/m² en I.V. à J1, J8, et J15 tous les 28 jours) versus 16 semaines dans le groupe CAELYX (40 mg/m² tous les 28 jours) dans l'étude MITO-3 (NS)
- survie sans progression : 3,6 mois dans le groupe gemcitabine (1 000 mg/m² en I.V. à J1, J8 tous les 21 jours) versus 3,1 mois dans le groupe CAELYX (50 mg/m² tous les 28 jours) dans l'étude de Mutch et al. (NS).

En association, lors d'une rechute partiellement sensible ou sensible aux sels de platine, la non-infériorité entre CAELYX (30 mg/m² tous les 28 jours) + carboplatine (AUC5) et paclitaxel (175 mg/m² toutes les 3 semaines) + carboplatine (AUC5) a été montrée dans l'étude CALYPSO en termes de survie sans progression (11,3 mois versus 9,4 mois, HR=0,82 IC_{95%} [0,72-0,94]). Si l'on fait abstraction des réserves méthodologiques (notamment analyse en ITT, résultats non disponibles en per-protocole, intervalle de confiance unilatéral à 95% au lieu de 97,5%, analyse de supériorité à l'issue de la démonstration de la non-infériorité non prévue au protocole), le gain en

¹⁵ Le PSUR couvrant la période du 21/10/2011 au 20/10/2015 n'est pas disponible au moment du dépôt du dossier.

survie sans progression avec l'association de CAELYX au carboplatine par rapport au paclitaxel + carboplatine est faible (1,9 mois) et sans impact démontré sur la médiane de survie globale (30,7 mois versus 33,0 mois, HR=0,99 IC_{95%} [0,85 ; 1,16], NS).

Dans ces études, le profil de tolérance a été différent en nature entre CAELYX et les autres groupes de traitement (topotécan, gemcitabine, paclitaxel selon les études). Les principales toxicités observées sous CAELYX sont d'ordre hématologique (neutropénie), digestive (constipation, diarrhée, nausée/vomissement, stomatite), cutanée (érythrodysesthésie palmoplantaire) et d'ordre général (asthénie).

Au total, les nouvelles données présentées dans le cadre de cette réévaluation ne sont pas susceptibles de démontrer un avantage clinique pertinent dans la prise en charge du cancer ovarien à un stade avancé par rapport aux :

- monothérapies disponibles en cas de rechute résistante aux sels de platine,
- associations utilisées en cas de rechute sensible aux sels de platine.

09.5 Programme d'études

Le laboratoire n'a indiqué aucune étude en cours ou à venir dans son dossier.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{16,17,18}

Le choix du traitement de seconde ligne est défini en fonction : du délai de rechute après un traitement par sels de platine, des agents utilisés antérieurement, des toxicités observées lors de la première ligne, de l'état général de la patiente, et de la préférence de la patiente et du médecin.

Selon les recommandations les plus récentes, le traitement de la rechute se résume en deux points :

- en cas de sensibilité aux sels de platine :

Les associations à base de platine sont recommandées. Parmi celles citées, deux associations sont mentionnées en catégorie 1 dans les recommandations NCCN : carboplatine + paclitaxel et carboplatine + doxorubicine liposomale (qui était antérieurement en catégorie 2A et qui est passée en catégorie 1 sur la base des données récentes et du consensus d'experts) et une association est mentionnée en grade 2B : bevacizumab + carboplatine + gemcitabine chez les patientes non préalablement traitées par bevacizumab.

A noter que l'association de CAELYX au YONDELIS (trabectédine, qui n'a pas d'AMM aux USA) n'est pas mentionnée dans les recommandations NCCN. Dans l'avis du 16 juin 2010, relatif à YONDELIS, la commission de la Transparence avait considéré que la place de l'association YONDELIS + CAELYX était limitée aux patientes ayant un cancer ovarien dont la tumeur est sensible au platine mais non éligibles à un retraitement par sels de platine.

- en cas de résistance aux sels de platine :

Plusieurs monothérapies sont citées sans spécifier de grade dans les recommandations NCCN (notamment gemcitabine, paclitaxel, topotécan et CAELYX) ainsi que des associations : AVASTIN (bevacizumab) associé au paclitaxel, à CAELYX ou au topotécan, chez les patientes non préalablement traitées par bevacizumab.

¹⁶ Ovarian cancer including Fallopian Tube Cancer and primary peritoneal cancer, NCCN 2015, version 2

¹⁷ Cancer de l'ovaire, Saint Paul de Vence 2016

¹⁸ Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Onco. 2013; 24:24-32

Place de CAELYX dans la stratégie thérapeutique :

CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée), en monothérapie ou en association, est une option de traitement, au même titre que les alternatives disponibles dans la stratégie thérapeutique du cancer de l'ovaire au stade avancé, après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le cancer ovarien à un stade avancé est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer ovarien à visée curative.
- ▮ Compte-tenu des nouvelles données fournies, en particulier l'étude de non-infériorité versus carboplatine/paclitaxel, le rapport efficacité/effets indésirables de CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses en monothérapie et en association.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.
 - ▮ Intérêt de santé publique : En l'absence de nouvelles données pertinentes, CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) n'a pas d'impact sur la santé publique dans l'indication de l'AMM.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) est important dans l'indication « traitement d'un cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine ».

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les principales nouvelles données fournies fondées sur :

- une absence de différence significative, en termes d'efficacité, entre gemcitabine et CAELYX en monothérapie dans deux études et entre CAELYX et topotécan dans l'étude pivot,
- une non-infériorité de CAELYX en association au carboplatine versus paclitaxel/carboplatine,

ne permettent pas d'établir un avantage clinique pertinent par rapport à ces alternatives.

Par conséquent, la Commission considère que CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle du cancer de l'ovaire à un stade avancé après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.

011.3 Population cible

La population cible de CAELYX est représentée par les patientes traitées pour un cancer ovarien avancé après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.

En France, selon les dernières données de l'InVS, le nombre de nouveaux cas de cancer de l'ovaire est estimé à 4 575 pour l'année 2015¹⁹. Environ 75% des femmes présentent un cancer de l'ovaire à un stade avancé (stades IIIB à IV) au moment du diagnostic, soit 3 430 patientes par an²⁰. De plus, on estime qu'environ deux tiers des patientes rechutent dans les deux ans après une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine et sont candidates à un traitement de 2^{ème} ligne²¹, soit environ 2 290 patientes par an.

Conclusion

La population cible de CAELYX dans cette indication est donc de 2 300 patientes par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement d'un cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine » et aux posologies de l'AMM.

¹⁹ INCa. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Novembre 2015

²⁰ HAS. Guide affection longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - cancer de l'ovaire. Janvier 2010

²¹ Avis du 1^{er} avril 2015 de la Commission de la Transparence relatif à AVASTIN