

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Avis
25 mai 2016

Date d'examen par la Commission : 11 mai 2016

doxorubicine sous 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 du sarcome de Kaposi (SK) associé au SIDA chez des patients ayant un faible taux de CD4 (< 200 lymphocytes CD4/mm ³) et présentant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues. Caelyx peut être utilisé en tant que chimiothérapie systémique de première intention, ou comme chimiothérapie de seconde intention chez des patients présentant un SK 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. »

SMR	Important uniquement chez les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH en immunodépression avec maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, n'atteignant pas une réponse complète sous traitement antirétroviral (ARV) adapté au profil de résistance du VIH.
ASMR	Compte tenu - de l'absence de donnée démonstrative versus la daunorubicine liposomale, - des nombreuses limites méthodologiques des études ayant évalué l'efficacité de la doxorubicine liposomale pégylée, - des profondes modifications des modalités de prise en charge thérapeutique des malades atteints de la maladie de Kaposi et de la place de la doxorubicine liposomale pégylée désormais restreinte à un stade avancé de l'infection par le VIH en immunodépression avec une maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, n'atteignant pas une réponse complète sous ARV adapté au profil de résistance du VIH, l'apport thérapeutique de CAELYX ne peut être différencié de celui de la daunorubicine liposomale. En conséquence, CAELYX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à DAUNOXOME.
Place dans la stratégie thérapeutique	En l'absence de données comparatives avec la daunorubicine liposomale (DAUNOXOME), l'autre anthracycline disponible et ayant l'AMM dans cette indication, CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines est recommandée, au même titre que DAUNOXOME, à la dose de 40 à 60 mg/m² toutes les deux semaines lorsqu'une anthracycline est préconisée parallèlement au traitement ARV, chez les patients immunodéprimés atteints d'une maladie de Kaposi dans de rares cas de : - non réponse de la maladie de Kaposi à un traitement ARV optimisé et adapté au profil de résistance du VIH, - syndrome de restauration immunitaire sévère sous traitement ARV, - maladie de Kaposi très agressive, justifiant une réduction de la masse tumorale rapide.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 21/06/1996 Rectificatifs de l'AMM avec notamment modifications des rubriques « 4.2. Posologie », « 4.3. Contre-indications », « 4.4. Mises en garde et précautions d'emploi », « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement », « 4.8. Effets indésirables ».
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.

Le présent avis concerne l'évaluation de CAELYX dans la maladie de Kaposi chez des patients ayant un faible taux de CD4 (< 200 lymphocytes CD4/mm³) et des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues. Les autres indications de CAELYX font l'objet d'un avis séparé.

La spécialité CAELYX 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.

Depuis la dernière évaluation de la Commission pour une extension d'indication de CAELYX (13 mai 2009), le RCP a été modifié. Les modifications sont présentées en annexe du présent avis.

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 systémique de première intention, ou comme chimiothérapie de seconde intention chez des patients présentant un sarcome de Kaposi associé au Sida dont la maladie a progressé malgré une chimiothérapie préalable, comprenant au moins deux des agents suivants : 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

SK associé au SIDA

Caelyx est administré par voie intraveineuse à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines. Eviter les intervalles inférieurs à 10 jours car on ne peut écarter le risque d'accumulation du médicament et de toxicité accrue. Le traitement des patients pendant deux à trois mois est recommandé afin d'obtenir une réponse thérapeutique. Poursuivre le traitement autant qu'il est nécessaire pour maintenir une réponse thérapeutique.

Pour tous les patients

Si le patient présente des symptômes ou signes précoces de réactions à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP), il convient d'interrompre immédiatement la perfusion, de donner des prémédications appropriées (antihistaminique et/ou corticoïde à action immédiate) et de recommencer à une vitesse plus faible.

Recommandations pour la modification de dose de Caelyx

En cas d'effets indésirables tels que l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP), la stomatite ou la toxicité hématologique, la dose de Caelyx peut être réduite ou retardée. Des recommandations et schémas thérapeutiques pour la modification de dose de Caelyx secondaire à ces effets indésirables sont fournis dans les tableaux 1, 2, 3 et 4 du RCP (rubrique 4.2). A noter que les grades de toxicité mentionnés dans ces tableaux sont définis selon l'échelle du National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

[...]

Patients avec une fonction hépatique altérée

Les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx déterminés chez un faible nombre de patients avec des taux de bilirubine totale élevés ne diffèrent pas de ceux des patients avec une bilirubine totale normale ; cependant, tant que plus de résultats n'ont pas été recueillis, la posologie de Caelyx chez des patients ayant une fonction hépatique altérée doit être diminuée, basé sur l'expérience

des études cliniques dans le cancer du sein et de l'ovaire : à l'initiation du traitement, si la bilirubine est entre 1,2 – 3,0 mg/dl, la première dose est diminuée de 25 %. Si la bilirubine est > 3,0 mg/dl, la première dose est diminuée de 50 %. Si le patient tolère la première dose sans augmentation de la bilirubine sérique ou des enzymes hépatiques, la dose du cycle 2 peut être augmentée au niveau de dose suivant, c'est-à-dire, si elle était réduite de 25 % pour la première dose, augmenter à une dose complète pour le cycle 2 ; si elle était réduite de 50 % pour la première dose, augmenter à 75 % de la dose complète pour le cycle 2. La posologie peut être augmentée à la dose complète pour les cycles suivants si elle est tolérée. Caelyx peut être administré chez les patients avec des métastases hépatiques et une élévation associée de la bilirubine et des enzymes hépatiques jusqu'à 4 x la limite supérieure normale. Avant l'administration de Caelyx, évaluer la fonction hépatique en utilisant des tests de laboratoire cliniques conventionnels tels qu'ASAT/ALAT, phosphatase alcaline, et bilirubine.

Patients insuffisants rénaux

La doxorubicine étant métabolisée par le foie et excrétée dans la bile, aucune modification de la posologie ne devrait être nécessaire. Les données pharmacocinétiques de population (clairance de la créatinine testée sur l'intervalle de 30 – 156 ml/min) démontrent que la clairance de Caelyx n'est pas influencée par la fonction rénale. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

Patients splénectomisés avec un SK associé au SIDA

En l'absence d'expérience clinique chez les patients qui ont été splénectomisés, le traitement par Caelyx n'est pas recommandé.

Population pédiatrique

L'expérience chez les enfants est limitée. L'utilisation de Caelyx n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées

L'analyse de population démontre que l'âge sur l'intervalle testé (21-75 ans) n'altère pas significativement les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La maladie de Kaposi, anciennement appelée sarcome de Kaposi, n'est plus considérée aujourd'hui comme un cancer. L'expression précoce est le plus souvent cutanée. C'est une maladie chronique provoquant des tumeurs souvent disséminées, au niveau de la peau et des viscères. Elle est associée à une mortalité exceptionnelle.

Si elle existe sous des formes indépendantes de l'infection par le virus du SIDA, elle se développe particulièrement chez les individus co-infectés par le VIH et l'herpès virus humain type 8 (HHV8).

La maladie de Kaposi, liée au SIDA, est volontiers plus agressive que les autres formes de sarcomes de Kaposi avec des lésions cutanées plus extensives et des atteintes muqueuses et/ou viscérales (pulmonaire ou digestive), dont le pronostic était sombre avant la mise à disposition des antirétroviraux fin des années 90. L'avènement des antirétroviraux a confirmé le caractère opportuniste de la maladie de Kaposi avec la description de la disparition des lésions après mise en route seule du traitement antirétroviral (ARV). Il s'en est suivi une très forte diminution de l'incidence au cours du SIDA. La maladie de Kaposi est de nos jours une pathologie rare, observée essentiellement chez les patients en échec de traitement anti-VIH. Des aggravations paradoxales en début de traitement ont cependant été rapportées et la maladie de Kaposi fait partie des infections opportunistes les plus fréquemment observées dans le cadre du syndrome de restauration immunitaire (IRIS).

La stratégie de prise en charge^{1,2,3} repose aujourd'hui sur :

- l'instauration d'une thérapie ARV adaptée au profil de résistance virologique, en première intention, cette seule stratégie permettant d'obtenir des rémissions complètes ou quasi complète chez un nombre important de malades ; toutefois, elle expose au risque d'IRIS pouvant provoquer une aggravation de la maladie de Kaposi.
- les traitements locaux (radiothérapie, la cryochirurgie et l'utilisation de rétinoïdes topiques), qui ont pour but de traiter des lésions entraînant une gêne fonctionnelle ou esthétique et n'ont aucune influence sur l'évolution de la maladie.
- les traitements systémiques qui font appel à la chimiothérapie ou à l'interféron. Les poly-chimiothérapies (adriamycine-vincristine-bleomycine) sont le plus souvent abandonnées en raison d'une absence de bénéfice en termes de résultat par rapport à la mono-chimiothérapie à base d'anthracycline, et d'une tolérance médiocre. L'interféron à forte dose est de moins en moins utilisé en raison de sa toxicité et est réservé aux malades ayant un taux de CD4 >250/mm³ et n'ayant pas d'antécédents de maladies opportunistes.

Les chimiothérapies ont pour objectif de :

- traiter des lésions pouvant mettre en jeu le pronostic vital notamment les localisations digestives avec risque hémorragique,
- contrôler un IRIS syndrome de restauration immunitaire sous ARV
- contrôler une maladie restant évolutive malgré 3 à 6 mois d'un traitement optimal par ARV.

Il existe un besoin chez les patients présentant ces caractéristiques et ce besoin est partiellement couvert.

¹ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. RAPPORT 2013.

² <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/sarcome-kaposi>.

³ www.sidainfoplus.fr

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
DAUNOXOME (Daunorubicine liposomale) <i>Galen Limited</i>	Traitement du sarcome de Kaposi cutanéomuqueux extensif ou viscéral, chez des patients à un stade avancé de l'infection par le VIH (CDA < 200/mm ³)	9 juil. 2014 Rééval.*	Important	Chez les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH (CDA < 200/mm ³) avec maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, n'atteignant pas une réponse complète sous ARV, DAUNOXOME n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à CAELYX.	Oui

*Réévaluation de la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières.

La prise en charge du sarcome de Kaposi repose également sur :

- les traitements ARV (traitements de première intention),
- les traitements locaux : acide rétinoïque gel topique,
- les chimiothérapies : vinblastine (VELBE), les taxanes (paclitaxel (TAXOL) ou docetaxel et ses génériques (hors AMM).

06.2 Autres technologies de santé

Des thérapeutiques locales adjuvantes peuvent être proposées : laser, cryothérapie, radiothérapie.

► Conclusion

La daunorubicine liposomale (DAUNOXOME) est le seul comparateur cliniquement pertinent de CAELYX disposant d'une AMM dans la Maladie de Kaposi.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI / NON	Périmètres (indications)
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		

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI / NON	Périmètres (indications)
Russie	Non	
Suisse		
Danemark		
Finlande		
Norvège		
Suède		

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DANS LA MALADIE DE KAPOSI

Date de l'avis (motif de la demande)	19 février 1997 (Inscription collectivités)
Indication	Sarcome de Kaposi associé au SIDA chez des patients ayant un faible taux de CD4 (< 200 lymphocytes CD4/mm ³) et présentant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues. Caelyx peut être utilisé en tant que chimiothérapie systémique de première intention, ou comme chimiothérapie de seconde intention chez des patients présentant un SK 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
SMR	Le sarcome de Kaposi est une maladie grave, responsable d'une morbidité importante et d'un préjudice esthétique et psychologique. Dans les formes évolutives (kaposi extensif ou viscéral) et chez les patients dont le taux de CD4 est inférieur à 200/mm ³ Caelyx a démontré son efficacité et une tolérance acceptable. Les seules alternatives thérapeutiques sont la polychimiothérapie cytotoxique et DAUNOXOME. La place de cette spécialité dans sa stratégie thérapeutique de cette affection est notable.
ASMR (libellé)	En conséquence, la spécialité CAELYX partage l'amélioration du service médical rendu de la spécialité DAUNOXOME qui est modeste (niveau III) en termes de tolérance et de commodité d'emploi par rapport à la stratégie thérapeutique actuellement préconisée.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

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

- d'une revue systématique de la Cochrane évaluant d'une part l'efficacité de l'association chimiothérapie/traitement antirétroviral (ARV) par rapport au traitement ARV seul, et d'autre part l'efficacité des différentes chimiothérapies chez les patients atteints d'une maladie de Kaposi avancée ou évolutive, en fonction de leur exposition au traitement ARV;
- une étude observationnelle ayant évalué l'efficacité et la tolérance des patients atteints de la maladie de Kaposi et traités par doxorubicine liposomale pégylée.

9.1.1 Rappel des données cliniques précédemment évaluées

Pour rappel, l'efficacité et la tolérance de CAELYX dans cette indication ont été évaluées le 19 février 1997 dans huit études dont deux études de phase III randomisés en groupe parallèles : les études 30-10 et 30-11.

L'étude 30-10⁴ avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de CAELYX 20mg/m² toutes les deux semaines à celles d'une polychimiothérapie par ABV (adriamycine 20 mg/m², bléomycine 10 U/m² et vincristine 1 mg) toutes les deux semaines. Au total, 258 patients ayant pour la majorité au moins 10 lésions cutanéomuqueuses et un taux médian de lymphocytes T CD4+ de 13/μL ont été inclus et randomisés en deux groupes (n=133 dans le groupe CAELYX et n=125 dans le groupe ABV).

L'étude 30-11⁵ avait quant à elle pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de CAELYX 20mg/m² toutes les trois semaines à celles d'un traitement par BV (bléomycine 15 U/m² et vincristine 1.4 mg/m²) toutes les 3 semaines. Au total, 241 patients ayant pour la majorité au moins 10 lésions cutanéomuqueuses et un taux médian de lymphocytes T CD4+ de 30/μL ont été inclus et randomisés en deux groupes (n=121 dans le groupe CAELYX et n=120 dans le groupe BV).

Le critère de jugement principal de ces études était le taux de réponse, fondé sur les critères de modification de la réponse proposés par le *AIDS Clinical Trials Group*⁶. Dans les deux études, les taux de réponses étaient significativement en faveur de CAELYX (Tableau 1).

Tableau 1. Taux de réponses au traitement dans les études 30-10 et 30-11

	Etude 30-10		Etude 30-11	
	Groupe CAELYX N=133 (%)	Groupe ABV N=125 (%)	Groupe CAELYX N=121 (%)	Groupe BV N=120 (%)
Réponse complète, n (%)	1 (0,8)	0	7 (5,8)	1 (0,8)
Réponse partielle, n (%)	60 (45,1)	31 (24,8)	64 (52,9)	27 (22,5)
Maladie stable, n (%)	70 (52,6)	84 (67,2)	46 (38,0)	81 (67,5)
Progression de la maladie	2 (1,5)	10 (8,0)	0	5 (4,2)

En conséquence, la Commission avait conclu que : « Bien qu'il n'y ait pas d'études comparatives par rapport à la spécialité DAUNOXOME, compte tenu de la simultanéité de développement de ces deux spécialités, [...] l'efficacité et la tolérance de CAELYX et DAUNOXOME sont du même ordre. »

⁴ Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 1998;16:2445-51.

⁵ Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:683-91.

⁶ Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol*. 1989;7:1201-7.

9.1.2 Nouvelles données fournies

9.1.2.1 Revue systématique de la collaboration Cochrane (2014)⁷

La revue systématique de la collaboration Cochrane publiée en 2014 avait pour objectif d'évaluer, chez les patients atteints d'une maladie de Kaposi avancée ou évolutive, d'une part l'efficacité de l'association chimiothérapie/traitement antirétroviral (ARV) par rapport au traitement ARV seul, et d'autre part l'efficacité des différentes chimiothérapies en fonction de l'exposition au traitement ARV. Cette revue a permis d'identifier au total six essais randomisés et trois études observationnelles, dont les résultats ont été publiés entre 1996 et 2012.

Parmi ces études, trois avaient pour objectif d'évaluer spécifiquement l'efficacité de la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) par rapport à d'autres alternatives ; les méthodes de ces trois études sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Méthodologie des études ayant évalué la doxorubicine liposomale pégylée, incluses dans la revue de la Cochrane.

Etude	Cianfrocca et al. ⁸	Cooley et al. ⁹	Martin-Carbonero et al. ¹⁰
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité de la DLP par versus paclitaxel, en association à un ARV	Evaluer le bénéfice clinique de la DLP sur les symptômes de la MK	Comparer l'efficacité de l'association DLP/ARV versus ARV seul
Date/Lieu	De 1998 à 2002	Etats-Unis, de 1996 à 2000	Espagne
Schéma	Randomisée	Randomisée, en double aveugle	Randomisée, en ouvert
Critères de sélection	- Traitement ARV stable ≥14 jours - Maladie de Kaposi (MK)	- MK nécessitant une chimiothérapie systémique ≥ 5 lésions cutanéomuqueuses - Œdème ou douleur sévère à modérée ou atteinte viscérale	- MK non contrôlée (patients naïfs ou en échec de traitement ARV) ≥10 lésions cutanéomuqueuses ou une atteinte viscérale
Groupes de traitement	82 patients randomisés (1:1) mais 73 patients analysables : - DLP 20 mg/m² toutes les 3 semaines + ARV (n=37) - Paclitaxel 100 mg/m² t IV toutes les 2 semaines + ARV (n=36) Randomisation stratifiée sur le stade tumoral, le taux de CD4 et la charge virale	79 patients randomisés (3:1) : - DLP 20 mg/m² toutes les 2 semaines, 6 cycles (n=60) - Daunorubicine liposomale 40 mg/m² toutes les 2 semaines, 6 cycles (n=19) ; groupe de traitement exploratoire.	28 patients randomisés (1 : 1) : - DLP 20 mg/m² toutes les 3 semaines + ARV (n=13) - ARV seul (n=15)
Critère de jugement principal	Survie sans progression	Bénéfice clinique par rapport à l'état initial : amélioration ≥ 28 jours d'au moins un symptôme de la maladie	Taux de réponse à 48 semaines (analyse ITT) : non défini dans l'étude

Les patients inclus dans ces trois études étaient en moyenne âgés de 36 à 41 ans, et étaient majoritairement des hommes. Ces patients avaient une maladie de Kaposi de stade modéré ou sévère. Près de la moitié des patients dans chaque étude avaient un taux de CD4<150/μL.

Dans l'étude de Cianfrocca et al.⁸, la médiane de survie sans progression a été de 17,5 mois dans le groupe paclitaxel et de 12,2 mois dans le groupe DLP sans différence significative entre les

⁷ Gbabe OF, Okwundu CI, Dedicoat M, et al. Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults. Cochrane Database Syst Rev 2014;9:CD003256.

⁸ Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. Cancer 2010;116:3969-77.

⁹ Cooley T, Henry D, Tonda M et al. A randomized, double-blind study of pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. Oncologist 2007;12:114-23.

¹⁰ Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. AIDS 2004;18:1737-40.

deux groupes de traitement ($p=0,66$). Parmi les critères de jugement secondaires, le taux de réponse globale a été de 56 % dans le groupe paclitaxel et de 46 % dans le groupe DLP. L'un des objectifs de cette étude était également d'évaluer la qualité de vie via un questionnaire spécifique de la maladie de Kaposi (KS Functional Assessment of HIV Quality of Life, FAHI QoL). Les données de qualité de vie étaient disponibles pour 56 patients et l'analyse n'a pas montré d'amélioration statistiquement significative du score globale du FAHI QoL sous traitement par paclitaxel ou DLP.

L'étude de Cooley et al.⁹ a montré un bénéfice clinique pour 48 patients sur les 60 du groupe doxorubicine (80 %) pour une durée médiane de 62 jours, parmi lesquels 22 n'ont pas observé de progression de la maladie (sur une durée médiane de 42 jours). Cette étude repose sur des stratégies thérapeutiques non conformes aux recommandations en vigueur puisqu'elle a été réalisée chez des patients ne bénéficiant pas d'un traitement ARV optimal. Malgré l'existence des deux groupes de traitement (DLP et daunorubicine), cette étude n'a pas été conçue pour comparer les deux traitements entre eux, mais selon une analyse avant-après¹¹. A titre exploratoire, un bénéfice clinique a été observé pour 12 patients sur 19 dans le groupe daunorubicine (63 %) sur une durée médiane de 55 jours, et 3 n'ont pas observé de progression de la maladie.

L'étude de Martin-Carbonero et al.¹⁰ a montré une réponse à 48 semaines de traitement chez 10 patients traités par DLP+ARV sur 13 avec et chez 3 patients traités par ARV seul sur 15 patients. Il est à noter que 10 patients non-répondeurs à l'ARV ont reçu de la DLP.

9.1.2.2 Etude de Lichterfeld et al.¹²

L'étude publiée par Lichterfeld et al. en 2005 est une étude observationnelle dont l'objectif était de déterminer l'efficacité et la tolérance de la doxorubicine liposomale pégylée 20 mg/m² administrée toutes les deux semaines et associée à un traitement ARV chez les patients atteints de la maladie de Kaposi. Le traitement par ARV correspondait à la prise de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse associé à un ou deux inhibiteurs de protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Cette étude a inclus 54 patients ayant pour 40 % d'entre eux reçu un traitement ARV plus de 6 mois auparavant. Seuls 55 % des patients avaient initié un traitement ARV dans les 4 semaines précédentes. Environ la moitié des patients avaient une maladie de Kaposi de stade T0 et l'autre moitié de stade T1.

Après avoir reçu en médiane 14 cycles de traitement, 81,5 % des patients ont obtenu une réponse au traitement avec respectivement 55 % et 26 % de patients ayant obtenu une réponse partielle ou complète.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues de la littérature

Des données de tolérance sont disponibles dans les études fournies par le laboratoire.

Dans l'étude de Cianfrocca et al.⁸, 44 patients ont été exposés à la DLP et 38 patients au paclitaxel. L'incidence des événements indésirables de grade 3 ou 4 était de 84 % dans le groupe paclitaxel et de 66 % dans le groupe DLP, dont des neutropénies (58 % versus 41 % respectivement) et des lymphopénies (34 % versus 27 %). Les événements indésirables de grade 1 ou 2 les plus fréquents ont été une alopécie (58 % dans le groupe paclitaxel versus 11 % dans le

¹¹ Il est à noter que cette étude a déjà fait l'objet d'une évaluation lors de la réévaluation de la spécialité DAUNOXOME. Voir avis de la Commission de la Transparence du 9 juillet 2014.

¹² Lichterfeld M, Qurishi N, Hoffmann C et al. Treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma with pegylated liposomal doxorubicin and HAART simultaneously induces effective tumor remission and CD4+ T cell recovery. *Infection* 2005;33:140-7.

groupe DLP) et une neuropathie sensitive (26 % versus 9 %). Les taux d'infection ont été comparables entre les groupes.

Dans l'étude de Cooley et *al.*⁹, 60 patients ont été exposés à la DLP et 19 patients à la daunorubicine liposomale. Le traitement a été modifié ou interrompu en raison d'événements indésirables pour 68 % des patients traités par DLP et 63 % des patients traités par daunorubicine liposomale, principalement pour des événements indésirables d'ordre hématologique. L'incidence de survenue d'une neutropénie de grade 3 ou 4 a été de 27 % dans le groupe DLP soit 16 patients sur 60 et a concerné 2 patients sur les 19 traités par daunorubicine liposomale. Cinq patients sur les 60 traités par DLP ont rapporté un syndrome pied-main, qui n'a pas été observé parmi les 19 patients traités par daunorubicine liposomale.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a été surveillée chez environ 60 % des patients de chaque groupe, avec une médiane de FEVG à 60 % à l'inclusion ; en fin de traitement, celle-ci a été de 58 % dans le groupe DLP et 60 % dans le groupe daunorubicine liposomale.

Dans l'étude de Lichterfeld et *al.*¹², 54 patients traités par DLP et ARV ont été suivis, parmi lesquels 24 ont eu une leucopénie (44 %), de grade 3 ou 4 pour 12 de ces patients. Douze patients ont eu une hépatotoxicité (22 %) qui était de grade 3 pour l'un des patients. Entre 15 et 16 % des patients ont eu une anémie et/ou une thrombopénie. Une polyneuropathie a été rapportée chez 13 % des patients (dont une de grade 3). Des réactions de cardiotoxicité de grade I ont été observées chez 4 patients.

9.2.2 Données issues des PSUR et modifications du RCP

Le laboratoire a fourni les données du PSUR couvrant la période du 21/10/2010 au 20/10/2011¹³.

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 d'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'est disponible.

09.4 Résumé & discussion

Dans le cadre de la réévaluation du SMR et de l'ASMR de CAELYX dans la maladie de Kaposi chez des patients ayant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues, les données disponibles sont issues d'une revue systématique de la Cochrane ainsi que d'une étude observationnelle.

La revue systématique de la collaboration Cochrane de 2014 a permis d'identifier trois études randomisées comparatives ayant évalué spécifiquement l'efficacité et la tolérance de la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) :

- l'analyse de la survie sans progression, dans l'étude de Cianfrocca et *al.* dont le comparateur était le paclitaxel, n'a pas montré de différence entre les groupes de traitement, avec une médiane de survie sans progression de 12,2 mois dans le groupe DLP 20 mg/m² toutes les 3 semaines (n=37) et de 17,5 mois dans le groupe paclitaxel 100 mg/m² toutes les deux semaines (n=36). Le

¹³ Le PSUR couvrant la période du 21/10/2011 au 20/10/2015 n'est pas disponible au moment du dépôt du dossier.

taux de réponse a été de 56 % dans le groupe paclitaxel et de 46 % dans le groupe DLP. Aucune différence sur le score de qualité de vie n'a été mise en évidence entre les groupes. L'ensemble des patients recevaient un traitement ARV en association aux traitements de l'étude.

- le bénéfice clinique d'un traitement par DLP a concerné 80 % des patients de l'étude de Cooley et *al.* pour une médiane de suivi de 62 jours, soit 48 patients sur 60, parmi lesquels 22 n'ont pas observé de progression de la maladie (sur une durée médiane de 42 jours). Cette étude repose sur des stratégies thérapeutiques non conformes aux recommandations en vigueur puisqu'elle a été réalisée chez des patients ne bénéficiant pas d'un traitement ARV optimal. Malgré l'existence des deux groupes de traitement (DLP et daunorubicine liposomale), cette étude n'a pas été conçue pour comparer les deux traitements entre eux.

- la réponse au traitement par DLP et traitement antirétroviral (ARV) à 48 semaines a été évaluée dans l'étude de Martin-Carbonero et *al.* par rapport à un traitement ARV seul et sur un très faible nombre de patients (n=28), ne permettant de considérer cette étude qu'à titre exploratoire : 10 patients traités par DLP+ARV sur 13 ont obtenu une réponse versus 3 patients traités par ARV seul sur 15 patients. Il est à noter que 10 patients non-répondeurs à l'ARV ont reçu de la DLP.

L'étude de Lichterfeld et *al.* est une étude observationnelle qui a montré chez des patients traités par DLP et ARV une réponse au traitement pour 82 % d'entre eux (soit 45 patients), après avoir reçu une médiane de 14 cycles ; la réponse était partielle pour 55 % des patients et complète pour 26 % d'entre eux.

En termes de tolérance, les principaux effets toxiques observés sous DLP dans cette indication ont été d'ordre hématologique (leucopénie, neutropénie), digestive (nausée/vomissement, stomatite), cutanée (érythro-dysesthésies palmo-plantaires) et d'ordre général (asthénie).

Les études fournies pour cette réévaluation souffrent de nombreuses limites méthodologiques, liées en particulier aux schémas d'étude. Les publications fournies ne permettent pas de vérifier la comparabilité des traitements ARV associés à la chimiothérapie entre les groupes, ni de savoir si ceux-ci étaient optimaux et adaptés au profil de résistance virologique ; l'absence d'optimisation du traitement ARV avant l'instauration de la chimiothérapie peut notamment aboutir une surestimation de l'effet de celle-ci et la validité des résultats de comparaison peut être remise en cause face à la non comparabilité des traitements ARV entre les groupes. Des incertitudes demeurent également quant aux critères utilisés pour définir les réponses au traitement et sur l'homogénéité de ces définitions entre les études. De plus, le faible nombre de patients inclus, bien que lié à la rareté de la pathologie, est une autre limite à la validité et la transposabilité des résultats. Enfin, la Commission regrette l'absence de données de comparaison avec le comparateur pertinent ayant l'AMM dans cette indication (daunorubicine liposomale).

09.5 Programme d'études

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

La stratégie de prise en charge^{14,15,16} repose aujourd'hui sur :

- l'instauration d'une thérapie ARV adaptée au profil de résistance virologique, en première intention, cette seule stratégie permettant d'obtenir des rémissions complètes ou quasi complète chez un nombre important de malades ; toutefois, elle expose au risque d'IRIS pouvant provoquer une aggravation de la maladie de Kaposi.
- les traitements locaux (radiothérapie, la cryochirurgie et l'utilisation de rétinoïdes topiques), qui ont pour but de traiter des lésions entraînant une gêne fonctionnelle ou esthétique et n'ont aucune influence sur l'évolution de la maladie.
- les traitements systémiques qui font appel à la chimiothérapie ou à l'interféron. Les polychimiothérapies (adriamycine-vincristine-bleomycine) sont le plus souvent abandonnées en raison d'une absence de bénéfice en termes de résultat par rapport à la mono-chimiothérapie à base d'anthracycline, et d'une tolérance médiocre. L'interféron à forte dose est de moins en moins utilisé en raison de sa toxicité et est réservé aux malades ayant un taux de CD4 >250/mm³ et n'ayant pas d'antécédents de maladies opportunistes.

La décision d'une chimiothérapie est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, dans l'objectif de :

- traiter des lésions pouvant mettre en jeu le pronostic vital notamment les localisations digestives avec risque hémorragique,
- contrôler un IRIS syndrome de restauration immunitaire sous ARV,
- contrôler la maladie de Kaposi restant évolutive malgré 3 à 6 mois d'un traitement optimal par ARV adapté au profil de résistance virologique.

En l'absence de données comparatives avec la daunorubicine liposomale (DAUNOXOME), l'autre anthracycline disponible et ayant l'AMM dans cette indication, CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines est recommandée, au même titre que DAUNOXOME, à la dose de 40 à 60 mg/m² toutes les deux semaines lorsqu'une anthracycline est préconisée parallèlement au traitement ARV, chez les patients immunodéprimés atteints d'une maladie de Kaposi dans de rares cas de :

- non réponse de la maladie de Kaposi à un traitement ARV optimisé et adapté au profil de résistance du VIH,
- syndrome de restauration immunitaire sévère sous traitement ARV,
- maladie de Kaposi très agressive, justifiant une réduction de la masse tumorale rapide.

¹⁴ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. RAPPORT 2013.

¹⁵ <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/sarcome-kaposi>.

¹⁶ www.sidainfoplus.fr

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

011.1 Service Médical Rendu

► La maladie de Kaposi est responsable d'une morbidité importante et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

► CAELYX est un traitement à visée curative.

► Dans la prise en charge de la maladie de Kaposi, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des traitements ARV à dose optimale qui permettent d'obtenir une réponse complète chez la grande majorité des patients en 6 à 12 mois. Chez les rares patients n'atteignant pas une réponse complète sous ARV, c'est-à-dire présentant des lésions cutanées étendues ou viscérales, le rapport efficacité/effet indésirables de CAELYX est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment la daunorubicine (DAUNOXOME), une autre anthracycline indiquée dans le traitement de la maladie de Kaposi.

► En l'absence de données comparatives versus daunorubicine liposomale (DAUNOXOME), l'autre anthracycline disponible et ayant l'AMM dans cette indication, CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines est recommandé au même titre que DAUNOXOME à la dose de 40 à 60 mg/m² toutes les deux semaines lorsqu'une anthracycline est préconisée parallèlement au traitement ARV, chez les patients immunodéprimés atteints d'une maladie de Kaposi dans de rares cas de :

- non réponse de la maladie de Kaposi à un traitement ARV optimisé et adapté au profil de résistance du VIH,
- syndrome de restauration immunitaire sévère sous traitement ARV,
- maladie de Kaposi très agressive, justifiant une réduction de la masse tumorale rapide.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le poids de l'infection VIH est important. Celle représentée par la maladie de Kaposi et plus particulièrement par les malades n'ayant pas atteint une réponse complète sous ARV est faible, en raison des faibles effectifs de patients concernés.

Le besoin dans la maladie de Kaposi est déjà couvert par les traitements ARV. Chez les rares patients n'atteignant pas une réponse complète sous ARV, le besoin n'est pas couvert.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie pour la spécialité CAELYX.

Du fait notamment de la rareté des cas nécessitant un traitement par anthracyclines, CAELYX n'est pas susceptible d'avoir d'impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CAELYX est important uniquement chez les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH en immunodépression avec maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, n'atteignant pas une réponse complète sous traitement antirétroviral optimisé et adapté au profil de résistance du VIH.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu

- de l'absence de donnée démonstrative versus la daunorubicine liposomale,
- des nombreuses limites méthodologiques des études ayant évalué l'efficacité de la doxorubicine liposomale pégylée,
- des profondes modifications des modalités de prise en charge thérapeutique des malades atteints de la maladie de Kaposi et de la place de la doxorubicine liposomale pégylée désormais restreinte à un stade avancé de l'infection par le VIH en immunodépression avec une maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, n'atteignant pas une réponse complète sous ARV adapté au profil de résistance du VIH,

l'apport thérapeutique de CAELYX ne peut être différencié de celui de la daunorubicine liposomale.

En conséquence, CAELYX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à DAUNOXOME.

011.3 Population cible

La population cible de CAELYX correspond aux patients avec une maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, à un stade avancé de l'infection par le VIH (CD4+ < 200/mm³).

Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

En termes d'incidence annuelle, le sarcome de Kaposi est estimé à 1,1 pour 1 000 personnes-années en 2011¹⁷. La population VIH est estimée à environ 150 000.

D'après avis d'expert, la proportion des patients qui sont candidats à une chimiothérapie cystostatique représente environ 50% des cas.

Sur ces bases la population cible de CAELYX serait au maximum de 90 patients 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 uniquement chez les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH en immunodépression avec maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, n'atteignant pas une réponse complète sous traitement antirétroviral optimisé et adapté au profil de résistance du VIH.

¹⁷ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. RAPPORT 2013.

Tableau comparatif des modifications du RCP de CAELYX

Rubriques du RCP	RCP en vigueur en mai 2009	RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009
4.2 Posologies et mode d'administration	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. <u>Cancer du sein/Cancer de l'ovaire</u> 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. <u>Myélome multiple</u> Caelyx est administré à 30 mg/m² au 4^{ème} jour du traitement, lors d'un cycle de 3 semaines par bortézomib, en perfusion de 1 heure administrée immédiatement après la perfusion de bortézomib. Le traitement par bortézomib consiste en une dose de 1,3 mg/m² à J1, J4, J8 et J11 toutes les 3 semaines. L'administration doit être répétée aussi longtemps que les patients présentent une réponse satisfaisante et une bonne tolérance au traitement. L'administration à J4 des deux produits peut être retardée jusqu'à 48 heures si médicalement nécessaire. Les doses de bortézomib devront être espacées d'au moins 72 heures. Pour des doses < 90 mg : diluer Caelyx dans 250 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion. Pour des doses ≥ 90 mg : diluer Caelyx dans 500 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion.	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. <u>Posologie</u> <u>Cancer du sein/Cancer de l'ovaire</u> 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. <u>Myélome multiple</u> Caelyx est administré à 30 mg/m² au 4^{ème} jour du traitement, lors d'un cycle de 3 semaines par bortézomib, en perfusion de 1 heure administrée immédiatement après la perfusion de bortézomib. Le traitement par bortézomib consiste en une dose de 1,3 mg/m² à J1, J4, J8 et J11 toutes les 3 semaines. L'administration doit être répétée aussi longtemps que les patients présentent une réponse satisfaisante et une bonne tolérance au traitement. L'administration à J4 des deux produits peut être retardée jusqu'à 48 heures si médicalement nécessaire. Les doses de bortézomib devront être espacées d'au moins 72 heures. Pour des doses < 90 mg : diluer Caelyx dans 250 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion. Pour des doses ≥ 90 mg : diluer Caelyx dans 500 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion.

Rubriques du RCP	RCP en vigueur en mai 2009	RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009
	Afin de minimiser le risque de réactions à la perfusion, la dose initiale est administrée à une vitesse inférieure à 1 mg/minute. Si aucune réaction à la perfusion n'est observée, les perfusions ultérieures de Caelyx peuvent être administrées sur une période de 60 minutes. Chez les patients présentant une réaction à la perfusion, le schéma de perfusion doit être modifié de la façon suivante : 5 % de la dose totale doit être perfusée lentement pendant les 15 premières minutes. Si la perfusion est tolérée sans réaction, la vitesse de perfusion peut alors être doublée pour les 15 minutes suivantes. Si elle est bien tolérée, la perfusion de la quantité restante peut être alors poursuivie pendant les 60 minutes suivantes, soit une durée totale de perfusion de 90 minutes. <u>SK associé au SIDA</u> Caelyx est administré par voie intraveineuse à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines. Eviter les intervalles inférieurs à 10 jours car on ne peut écarter le risque d'accumulation du médicament et de toxicité accrue. Le traitement des patients pendant deux à trois mois est recommandé afin d'obtenir une réponse thérapeutique. Poursuivre le traitement autant qu'il est nécessaire pour maintenir une réponse thérapeutique. La dose de Caelyx est diluée dans 250 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion et administrée en perfusion intraveineuse sur 30 minutes. <u>Pour tous les patients</u> Si le patient présente des symptômes ou signes précoces de réactions à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8), interrompre immédiatement la perfusion, donner des prémédications appropriées (antihistaminique et/ou corticoïde à action immédiate) et recommencer à une vitesse plus faible.	Afin de minimiser le risque de réactions à la perfusion, la dose initiale est administrée à une vitesse inférieure à 1 mg/minute. Si aucune réaction à la perfusion n'est observée, les perfusions ultérieures de Caelyx peuvent être administrées sur une période de 60 minutes. Chez les patients présentant une réaction à la perfusion, le schéma de perfusion doit être modifié de la façon suivante : 5 % de la dose totale doit être perfusée lentement pendant les 15 premières minutes. Si la perfusion est tolérée sans réaction, la vitesse de perfusion peut alors être doublée pour les 15 minutes suivantes. Si elle est bien tolérée, la perfusion de la quantité restante peut être alors poursuivie pendant les 60 minutes suivantes, soit une durée totale de perfusion de 90 minutes. <u>SK associé au SIDA</u> Caelyx est administré par voie intraveineuse à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines. Eviter les intervalles inférieurs à 10 jours car on ne peut écarter le risque d'accumulation du médicament et de toxicité accrue. Le traitement des patients pendant deux à trois mois est recommandé afin d'obtenir une réponse thérapeutique. Poursuivre le traitement autant qu'il est nécessaire pour maintenir une réponse thérapeutique. La dose de Caelyx est diluée dans 250 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion et administrée en perfusion intraveineuse sur 30 minutes. <u>Pour tous les patients</u> Si le patient présente des symptômes ou signes précoces de réactions à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8), interrompre immédiatement la perfusion, donner des prémédications appropriées (antihistaminique et/ou corticoïde à action immédiate) et recommencer à une vitesse plus faible.

Rubriques du RCP	RCP en vigueur en mai 2009	RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009
	Ne jamais administrer Caelyx sous forme de bolus ou de solution non diluée. Il est recommandé de brancher en Y la perfusion de Caelyx sur une perfusion intraveineuse de glucose à 5 % (50 mg/ml) afin d'obtenir une meilleure dilution et de minimiser le risque de thrombose et d'extravasation. La perfusion peut être faite par une veine périphérique. Ne pas utiliser de filtres en ligne. Caelyx ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire (voir rubrique 6.6). Pour prendre en charge les effets indésirables tels que l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP), la stomatite ou la toxicité hématologique, la dose peut être réduite ou retardée. Des recommandations pour la modification de dose de Caelyx secondaire à ces effets indésirables sont fournies dans les tableaux ci-dessous. Les grades de toxicité dans ces tableaux est définis selon l'échelle du National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC). [...] <u>Patients avec une fonction hépatique altérée</u> [...] <u>Patients insuffisants rénaux</u> [...] <u>Patients avec un SK-SIDA splénectomisés</u> En l'absence d'expérience clinique chez les patients qui ont été splénectomisés, le traitement par Caelyx n'est pas recommandé. <u>Enfants</u> : L'expérience chez les enfants est limitée. L'utilisation de Caelyx n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans. <u>Patients âgés</u> : L'analyse de population démontre que l'âge sur l'intervalle testé (21 – 75 ans) n'altère pas significativement les	Ne jamais administrer Caelyx sous forme de bolus ou de solution non diluée. Il est recommandé de brancher en Y la perfusion de Caelyx sur une perfusion intraveineuse de glucose à 5 % (50 mg/ml) afin d'obtenir une meilleure dilution et de minimiser le risque de thrombose et d'extravasation. La perfusion peut être faite par une veine périphérique. Ne pas utiliser de filtres en ligne. Caelyx ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire (voir rubrique 6.6). <u>Recommandations pour la modification de dose de Caelyx</u> Pour prendre en charge les effets indésirables tels que l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP), la stomatite ou la toxicité hématologique, la dose peut être réduite ou retardée. Des recommandations pour la modification de dose de Caelyx secondaire à ces effets indésirables sont fournies dans les tableaux ci-dessous. Les grades de toxicité dans ces tableaux <u>est</u> définis selon l'échelle du National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC). [...] <u>Patients avec une fonction hépatique altérée</u> [...] <u>Patients insuffisants rénaux</u> [...] <u>Patients splénectomisés avec un SK- associé au SIDA splénectomisés</u> En l'absence d'expérience clinique chez les patients qui ont été splénectomisés, le traitement par Caelyx n'est pas recommandé. <u>Enfants</u> <u>Population pédiatrique</u> L'expérience chez les enfants est limitée. L'utilisation de Caelyx n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans. <u>PatientsPersonnes âgées</u>÷

Rubriques du RCP	RCP en vigueur en mai 2009	RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009
	paramètres pharmacocinétiques de Caelyx.	<u>L'analyse de population démontre que l'âge sur l'intervalle testé (21 – 75 ans) n'altère pas significativement les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx.</u> <u>Mode d'administration</u> Caelyx est administré par perfusion intraveineuse. Pour toute instruction supplémentaire concernant la préparation et les précautions particulières lors de la manipulation, voir rubrique 6.6. <u>Ne jamais administrer Caelyx sous forme de bolus ou de solution non diluée. Il est recommandé de brancher en Y la perfusion de Caelyx sur une perfusion intraveineuse de glucose à 5 % (50 mg/ml) afin d'obtenir une meilleure dilution et de minimiser le risque de thrombose et d'extravasation. La perfusion peut être faite par une veine périphérique. Ne pas utiliser de filtres en ligne. Caelyx ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire (voir rubrique 6.6).</u> <u>Pour des doses < 90 mg : diluer Caelyx dans 250 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion.</u> <u>Pour des doses ≥ 90 mg : diluer Caelyx dans 500 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion.</u> <u>Cancer du sein/Cancer de l'ovaire/Myélome multiple</u> Afin de minimiser le risque de réactions à la perfusion, la dose initiale est administrée à une vitesse inférieure à 1 mg/minute. Si aucune réaction à la perfusion n'est observée, les perfusions ultérieures de Caelyx peuvent être administrées sur une période de 60 minutes. <u>Chez les patients présentant une réaction à la perfusion, le schéma de perfusion doit être modifié de la façon suivante :</u> <u>5 % de la dose totale doit être perfusée lentement pendant les 15 premières minutes. Si la perfusion est tolérée sans réaction, la vitesse de perfusion peut alors être doublée pour les 15 minutes suivantes. Si elle est bien tolérée, la perfusion de la quantité restante peut être alors poursuivie pendant les 60 minutes suivantes, soit une durée totale de perfusion de</u>

Rubriques du RCP	RCP en vigueur en mai 2009	RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009
		<u>90 minutes.</u> <u>SK associé au SIDA</u> La dose de Caelyx est diluée dans 250 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion et administrée en perfusion intraveineuse sur 30 minutes.
4.3 Contre-indications	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Caelyx ne doit pas être utilisé pour traiter le sarcome de Kaposi associé au SIDA qui pourrait être traité efficacement par un traitement local ou systémique par l'interféron alpha.	Hypersensibilité <u>à la substance active</u> ou à l'un des excipients <u>mentionnés à la rubrique 6.1.</u> Caelyx ne doit pas être utilisé pour traiter le sarcome de Kaposi <u>SK</u> associé au SIDA qui pourrait être traité efficacement par un traitement local ou systémique par l'interféron alpha.
4.4 Mises en garde et précautions d'emploi	<u>Toxicité cardiaque</u> [...] <u>Myélosuppression</u> [...] Comme avec d'autres agents anticancéreux altérant l'ADN, des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes ont été observés après traitement combiné incluant la doxorubicine. En conséquence, tout patient traité par de la doxorubicine devrait faire l'objet d'un suivi hématologique. Compte tenu des différences entre le profil pharmacocinétique et les schémas de doses, l'utilisation du Caelyx ne doit pas être interchangeable avec d'autres formulations à base de chlorhydrate de doxorubicine	<u>Toxicité cardiaque</u> [...] <u>Myélosuppression</u> [...] <u>Hémopathies malignes secondaires</u> Comme avec d'autres agents anticancéreux altérant l'ADN, des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes ont été observés après traitement combiné incluant la doxorubicine. En conséquence, tout patient traité par de la doxorubicine devrait faire l'objet d'un suivi hématologique. <u>Compte tenu des différences entre le profil pharmacocinétique et les schémas de doses, l'utilisation du Caelyx ne doit pas être interchangeable avec d'autres formulations à base de chlorhydrate de doxorubicine.</u>

Rubriques du RCP	RCP en vigueur en mai 2009	RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009
	<u>Réactions liées à la perfusion</u> Des réactions sérieuses et affectant parfois le pronostic vital liées à la perfusion, caractérisées par des réactions de type allergique ou anaphylactique, avec des symptômes tels que asthme, bouffée de chaleur, rash avec urticaire, douleur thoracique, fièvre, hypertension, tachycardie, prurit, sueurs, souffle court, œdème de la face, frissons, douleur dorsale, oppression thoracique et de la gorge et/ou hypotension pouvant survenir dans les minutes qui suivent le début de la perfusion de Caelyx. Des convulsions liées aux réactions à la perfusion ont été très rarement observées (voir rubrique 4.8). Un arrêt temporaire de la perfusion sans traitement additionnel résout habituellement ces symptômes. Cependant, les médicaments traitant ces symptômes (e.g. anti-histaminiques, corticoïdes, adrénaline et anticonvulsivants), ainsi qu'un équipement d'urgence doivent être disponibles pour une utilisation immédiate. Chez la plupart des patients le traitement peut être poursuivi après la disparition de tous les symptômes, sans réapparition. Les réactions liées à la perfusion réapparaissent rarement après le premier cycle de traitement. Afin de minimiser le risque de réactions liées à la perfusion, la dose initiale doit être administrée à une vitesse inférieure ou égale à 1 mg/minute (voir rubrique 4.2). [...]	<u>Tumeurs secondaires de la cavité buccale</u> <u>De très rares cas de cancers secondaires de la cavité buccale ont été observés chez les patients exposés à Caelyx durant une longue période (supérieure à un an) ou ayant reçu une dose cumulée de Caelyx supérieure à 720 mg/m². Des cas de cancers secondaires de la cavité buccale ont été diagnostiqués à la fois en cours de traitement par Caelyx et jusqu'à 6 ans après la dernière dose. Les patients doivent être examinés à intervalles réguliers à la recherche d'ulcération de la cavité buccale ou de toute gêne buccale qui pourrait indiquer un cancer secondaire de la cavité buccale.</u> <u>Réactions liées à la perfusion</u> Des réactions sérieuses et affectant <u>engageant</u> parfois le pronostic vital liées à la perfusion, caractérisées par des réactions de type allergique ou anaphylactique oïde, avec des symptômes tels que asthme, bouffée de chaleur, rash avec urticaire <u>rien</u>, douleur thoracique, fièvre, hypertension, tachycardie, prurit, sueurs, souffle court, œdème de la face, frissons, douleur dorsale, oppression thoracique et de la gorge et/ou hypotension pouvant survenir dans les minutes qui suivent le début de la perfusion de Caelyx. Des convulsions liées aux réactions à la perfusion ont été très rarement observées (voir rubrique 4.8). Un arrêt temporaire de la perfusion sans traitement additionnel résout habituellement ces symptômes. Cependant, les médicaments traitant ces symptômes (e.g. <u>par exemple</u> anti-histaminiques, corticoïdes, adrénaline et anticonvulsivants), ainsi qu'un équipement d'urgence doivent être disponibles pour une utilisation immédiate. Chez la plupart des patients le traitement peut être poursuivi après la disparition de tous les symptômes, sans réapparition. Les réactions liées à la perfusion réapparaissent rarement après le premier cycle de traitement. Afin de minimiser le risque de réactions liées à la perfusion, la dose initiale doit être administrée à une vitesse inférieure ou égale à 1 mg/minute (voir rubrique 4.2). [...]
4.6 Fertilité, grossesse et allaitement	<u>Grossesse</u>	<u>Grossesse</u>

Rubriques du RCP	RCP en vigueur en mai 2009	RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009																				
	Le chlorhydrate de doxorubicine est susceptible d’être à l’origine de malformations graves pour l’enfant lorsqu’il est administré pendant la grossesse. Par conséquent, Caelyx ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d’une nécessité absolue. Les femmes doivent éviter une grossesse si elles, ou leur partenaire, sont traitées par Caelyx et dans les six mois suivant la fin du traitement par Caelyx (voir rubrique 5.3). <u>Allaitement</u> On ne dispose pas de données sur l’excrétion de Caelyx dans le lait maternel. Du fait que de nombreux médicaments, comprenant les anthracyclines, sont excrétés dans le lait maternel, et en raison de la potentialité d’effets indésirables sérieux chez l’enfant allaité, les femmes doivent donc interrompre l’allaitement avant de débiter le traitement par Caelyx. Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d’éviter le risque de transmission postnatale du VIH.	Le chlorhydrate de doxorubicine est susceptible d’être à l’origine de malformations graves pour l’enfant lorsqu’il est administré pendant la grossesse. Par conséquent, Caelyx ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d’une nécessité absolue. <u>Femmes en âge de procréer</u> Les femmes <u>en âge de procréer</u> doivent éviter une grossesse si elles, ou leur partenaire, sont traitées par Caelyx et dans les six mois suivant la fin du traitement par Caelyx (voir rubrique 5.3). <u>Allaitement</u> On ne dispose pas de données sur l’excrétion de Caelyx dans le lait maternel. Du fait que de nombreux médicaments, comprenant les anthracyclines, sont excrétés dans le lait maternel, et en raison de la potentialité d’effets indésirables sérieux chez l’enfant allaité, les femmes doivent donc interrompre l’allaitement avant de débiter le traitement par Caelyx. Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d’éviter le risque de transmission postnatale du VIH. <u>Fertilité</u> <u>L’effet du chlorhydrate de doxorubicine sur la fertilité humaine n’a pas été évalué (voir rubrique 5.3).</u>																				
4.8 Effets indésirables	<u>[...]</u> <u>Cancer du sein</u> <u>[...]</u> <u>Cancer de l’ovaire</u> <u>[...]</u> <table><tr><th colspan="4">Affections gastro-intestinales</th></tr><tr><td>Très fréquent</td><td>Constipation, diarrhée, nausée, stomatite, vomissement</td><td>Nausée, stomatite,</td><td>Ulcération buccale,</td></tr></table>	Affections gastro-intestinales				Très fréquent	Constipation, diarrhée, nausée, stomatite, vomissement	Nausée, stomatite,	Ulcération buccale,	<u>Résumé du profil de sécurité</u> <u>[...]</u> <u>Cancer du sein</u> <u>[...]</u> <u>Cancer de l’ovaire</u> <u>[...]</u> <table><tr><th colspan="4">Affections gastro-intestinales</th></tr><tr><td>Très fréquent</td><td>Constipation, diarrhée, nausée, stomatite, vomissement</td><td>Nausée, stomatite,</td><td>Ulcération buccale,</td></tr><tr><td></td><td>Douleur</td><td></td><td></td></tr></table>	Affections gastro-intestinales				Très fréquent	Constipation, diarrhée, nausée, stomatite, vomissement	Nausée, stomatite,	Ulcération buccale,		Douleur		
Affections gastro-intestinales																						
Très fréquent	Constipation, diarrhée, nausée, stomatite, vomissement	Nausée, stomatite,	Ulcération buccale,																			
Affections gastro-intestinales																						
Très fréquent	Constipation, diarrhée, nausée, stomatite, vomissement	Nausée, stomatite,	Ulcération buccale,																			
	Douleur																					

Rubriques du RCP	RCP en vigueur en mai 2009				RCP en vigueur au 31 août 2015			
					En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009			
	Fréquent	Douleur abdominale, dyspepsie, ulcération buccale	vomissement, douleur abdominale, diarrhée	œsophagite, nausée et vomissement, gastrite, dysphagie, bouche sèche, flatulence, gingivite, perversion du goût	Fréquent	abdominale, dyspepsie, ulcération buccale	vomissement, douleur abdominale, diarrhée	œsophagite, nausée et vomissement, gastrite, dysphagie, bouche sèche, flatulence, gingivite, <u>altération</u> perversi on du goût
	Peu fréquent		Constipation, dyspepsie, ulcération buccale		Peu fréquent		Constipation, dyspepsie, ulcération buccale	
	<u>Myélome multiple</u>				<u>Myélome multiple</u>			
	<u>SK-SIDA</u>				<u>SK- associé au SIDA-</u>			
	Les effets indésirables observés chez les patients avec SK-SIDA selon les catégories de fréquence CIOMS III (Très fréquent (> 1/10) ; Fréquent (> 1/100, < 1/10) ; Peu fréquent (> 1/1.000, < 1/100)) sont tels que :				<u>Tableau 8. Effets indésirables observés chez les patients avec SK associé au SIDA selon les catégories de fréquence CIOMS III</u> Très fréquent (≥ 1/10); Fréquent (≥ 1/100, < 1/10); Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)			
	Infections et infestations : Fréquent : candidose orale				Infections et infestations <u>fréquent</u> <u>candidose orale</u>			
	Affections hématologiques et du système lymphatique : Très fréquent : neutropénie, anémie, leucopénie Fréquent : thrombocytopénie				Affections hématologiques et du système lymphatique <u>très fréquent</u> <u>neutropénie, anémie, leucopénie</u> <u>fréquent</u> <u>thrombopénie</u>			
	Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : anorexie				Troubles du métabolisme et de la nutrition <u>fréquent</u> <u>anorexie</u>			
	Affections psychiatriques : Peu fréquent: confusion				Affections psychiatriques <u>peu fréquent</u> <u>confusion</u>			
					Affections du système nerveux <u>fréquent</u> <u>sensations vertigineuses</u> <u>peu fréquent</u> <u>paresthésie</u>			
				Affections oculaires				

Rubriques du RCP	RCP en vigueur en mai 2009	RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009	
	Affections du système nerveux : Fréquent : étourdissements Peu fréquent : paresthésie Affections oculaires : Fréquent : rétinite Affections vasculaires : Fréquent : vasodilatation Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent : dyspnée Affections gastro-intestinales : Très fréquent : nausée Fréquent : diarrhée, stomatite, vomissement, ulcération buccale, douleur abdominale, glossite, constipation, nausée et vomissement Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : alopecie, rash Peu fréquent : érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquent : asthénie, fièvre, réactions aigües liées à la perfusion Investigations : Fréquent : perte de poids. Les autres effets indésirables moins souvent observés (< 5 %) comprenaient des réactions d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques. Depuis la mise sur marché, une éruption bulleuse a été rarement rapportée au sein de cette population. [...] <u>Tous les patients</u> [...]	<u>fréquent</u> Affections vasculaires <u>fréquent</u> Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales <u>fréquent</u> Affections gastro-intestinales <u>très fréquent</u> <u>fréquent</u> Affections de la peau et du tissu sous-cutané <u>fréquent</u> <u>peu fréquent</u> Troubles généraux et anomalies au site d'administration <u>fréquent</u> Investigations <u>fréquent</u>	<u>rétinite</u> <u>vasodilatation</u> <u>dyspnée</u> <u>nausées</u> <u>diarrhée, stomatite, vomissement, ulcération buccale, douleur abdominale, glossite, constipation, nausées et vomissement</u> <u>alopécie, rash</u> <u>érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP)</u> <u>asthénie, fièvre, réactions aigües liées à la perfusion</u> <u>perte de poids</u>
		Les autres effets indésirables moins souvent observés (< 5 %) comprenaient des réactions d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques. Depuis la mise sur marché, une éruption bulleuse a été rarement rapportée au sein de cette population. [...] <u>Tous les patients</u> [...]	

Rubriques du RCP	RCP en vigueur en mai 2009	RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009												
	Suite à la mise sur le marché de Caelyx, des réactions cutanées sévères comprenant érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ont été très rarement rapportées. Chez les patients traités avec Caelyx, des cas d'embolie veineuse, y compris de thrombophlébite, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire ont été observés de manière inhabituelle. Cependant, sachant que les patients avec un cancer ont un risque augmenté de développer une maladie thrombo-embolique, un lien de causalité ne peut être déterminé.	Suite à la mise sur le marché de Caelyx, des réactions cutanées sévères comprenant érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ont été très rarement rapportées. Chez les patients traités avec Caelyx, des cas d'embolie veineuse, y compris de thrombophlébite, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire ont été observés de manière inhabituelle. Cependant, sachant que les patients avec un cancer ont un risque augmenté de développer une maladie thrombo-embolique, un lien de causalité ne peut être déterminé. <u>Experience post-marketing</u> <u>Les effets indésirables identifiés au cours de l'expérience post-marketing avec Caelyx sont décrits dans le tableau 9. Les fréquences sont fournies selon la convention suivante :</u> <u>Très fréquent ≥ 1/10</u> <u>Fréquent ≥ 1/100 et < 1/10</u> <u>Peu fréquent ≥ 1/1 000 et < 1/100</u> <u>Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000</u> <u>Très rare < 1/10 000 incluant les cas isolés</u> <u>Tableau 9. Effets indésirables identifiés au cours de l'expérience post-marketing avec Caelyx</u> <table><tr><th colspan="2"><u>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</u></th></tr><tr><td><u>très rare</u></td><td><u>tumeurs secondaires de la cavité buccale¹</u></td></tr><tr><th colspan="2"><u>Affections vasculaires</u></th></tr><tr><td><u>peu fréquent</u></td><td><u>thromboembolie veineuse incluant thrombophlébite, thrombose veineuse et embolie pulmonaire</u></td></tr><tr><th colspan="2"><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u></th></tr><tr><td><u>très rare</u></td><td><u>érythème multiforme, syndrôme de Stevens Johnson et nécrolyse épidermique toxique</u></td></tr></table> ¹ Des cas de cancers secondaires de la cavité buccale ont été observés chez les patients exposés à Caelyx durant une longue période (supérieure à un an) ou ayant reçu une dose cumulée de Caelyx supérieure à 720 mg/m² (voir rubrique 4.4).	<u>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</u>		<u>très rare</u>	<u>tumeurs secondaires de la cavité buccale¹</u>	<u>Affections vasculaires</u>		<u>peu fréquent</u>	<u>thromboembolie veineuse incluant thrombophlébite, thrombose veineuse et embolie pulmonaire</u>	<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>		<u>très rare</u>	<u>érythème multiforme, syndrôme de Stevens Johnson et nécrolyse épidermique toxique</u>
<u>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</u>														
<u>très rare</u>	<u>tumeurs secondaires de la cavité buccale¹</u>													
<u>Affections vasculaires</u>														
<u>peu fréquent</u>	<u>thromboembolie veineuse incluant thrombophlébite, thrombose veineuse et embolie pulmonaire</u>													
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>														
<u>très rare</u>	<u>érythème multiforme, syndrôme de Stevens Johnson et nécrolyse épidermique toxique</u>													

Rubriques du RCP	RCP en vigueur en mai 2009	RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009
		<u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> <u>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: www.ansm.sante.fr.</u>
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	Classe pharmacothérapeutique: agents cytotoxiques (anthracyclines et substances apparentées), Code ATC: L01DB. La substance active de Caelyx est le chlorhydrate de doxorubicine, un antibiotique cytotoxique anthracyclinique, obtenu à partir de <i>Streptomyces peucetius</i> var. <i>caesius</i>. Le mécanisme exact de l'activité anti-tumorale de la doxorubicine n'est pas connu. On pense généralement que c'est l'inhibition de l'ADN, de l'ARN et de la synthèse protéique qui est responsable du principal effet cytotoxique. C'est probablement le résultat de l'intercalation de l'anthracycline entre les paires de bases adjacentes de l'ADN dans la double hélice, ce qui empêche son déroulement en vue de sa réplication. Une étude de phase III randomisée comparant Caelyx à la doxorubicine chez des patients présentant un cancer du sein métastatique a été conduite chez 509 patients. L'objectif du protocole de démontrer la non infériorité entre Caelyx et la doxorubicine a été atteint, la valeur de l'Hazard Ratio (HR) pour la survie sans progression (SSP) était de 1,0 (IC à 95 % pour le HR = 0,82 - 1,22). Les valeurs de l'HR pour la SSP après ajustement sur les facteurs de pronostic étaient similaires à celles observées pour la population en intention de traiter (ITT). L'analyse de la cardiotoxicité prenant en compte la dose cumulée d'anthracycline a montré que le risque de développer un effet	Classe pharmacothérapeutique: agents cytotoxiques (anthracyclines et substances apparentées), Code ATC: L01DB01. <u>Mécanisme d'action</u> La substance active de Caelyx est le chlorhydrate de doxorubicine, un antibiotique cytotoxique anthracyclinique, obtenu à partir de <i>Streptomyces peucetius</i> var. <i>caesius</i>. Le mécanisme exact de l'activité anti-tumorale de la doxorubicine n'est pas connu. On pense généralement que c'est l'inhibition de l'ADN, de l'ARN et de la synthèse protéique qui est responsable du principal effet cytotoxique. C'est probablement le résultat de l'intercalation de l'anthracycline entre les paires de bases adjacentes de l'ADN dans la double hélice, ce qui empêche son déroulement en vue de sa réplication. <u>Efficacité et sécurité clinique</u> Une étude de phase III randomisée comparant Caelyx à la doxorubicine chez des patients présentant un cancer du sein métastatique a été conduite chez 509 patients. L'objectif du protocole de démontrer la non infériorité entre Caelyx et la doxorubicine a été atteint, la valeur de l'Hazard Ratio (HR) pour la survie sans progression (SSP) était de 1,0 (<u>IC à 95 % intervalle de confiance à 95 %</u> pour le HR = 0,82 - 1,22). Les valeurs de l'HR pour la SSP après ajustement sur les facteurs de pronostic étaient similaires à celles observées pour la population en intention de traiter (ITT). L'analyse de la cardiotoxicité prenant en compte la dose cumulée d'anthracycline a montré que le risque de développer un effet cardiaque était significativement plus faible avec Caelyx qu'avec la doxorubicine (HR=3,16, p < 0,001). A des doses cumulées supérieures à 450 mg/m²

Rubriques du RCP	RCP en vigueur en mai 2009	RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009
	cardiaque était significativement plus faible avec Caelyx qu'avec la doxorubicine (HR=3,16, $p < 0,001$). A des doses cumulées supérieures à 450 mg/m² aucun effet cardiaque n'a été rapporté avec Caelyx. Une étude de phase III comparant Caelyx au topotécan chez des patients présentant un carcinome épithélial de l'ovaire en échec après une chimiothérapie de première ligne à base de platine a été conduite chez 474 patients. Une augmentation de la survie globale (SG) a été notée pour les patients traités par Caelyx comparativement aux patients traités par le topotécan, comme l'indique le hasard ratio (HR) de 1,216 (IC à 95 % : 1,000 ; 1,478), $p=0,050$. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient de 56,3 %, 34,7 % et 20,2 % respectivement pour Caelyx, et de 54,0 %, 23,6 % et 13,2 % pour le topotécan. Dans le sous-groupe de patients dont la maladie était sensible au platine, la différence était plus importante : HR de 1,432 (IC à 95 % : 1,066 ; 1,923), $p=0,017$. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 74,1 %, 51,2 % et 28,4 % pour Caelyx et de 66,2 %, 31,0 % et 17,5 % pour le topotécan. Les traitements étaient comparables dans le sous-groupe de patients dont la maladie était résistante au platine : HR de 1,069 (IC à 95 % : 0,823 ; 1,387), $p=0,618$. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 41,5 %, 21,1 % et 13,8 % pour Caelyx et de 43,2 %, 17,2 % et 9,5 % pour le topotécan. Une étude de phase III randomisée, en groupes parallèles, ouverte, multicentrique, comparant la tolérance et l'efficacité de l'association Caelyx + bortézomib versus bortézomib en monothérapie chez des patients atteints de myélome multiple qui avaient reçu au moins un traitement antérieur et qui n'avaient pas progressé pendant le traitement à base d'anthracycline, a été conduite chez 646 patients. Une amélioration significative du critère principal temps avant progression (TTP) a été observée pour les patients ayant reçu l'association Caelyx + bortézomib comparativement aux patients	aucun effet cardiaque n'a été rapporté avec Caelyx. Une étude de phase III comparant Caelyx au topotécan chez des patients présentant un carcinome épithélial de l'ovaire en échec après une chimiothérapie de première ligne à base de platine a été conduite chez 474 patients. Une augmentation de la survie globale (SG) a été notée pour les patients traités par Caelyx comparativement aux patients traités par le topotécan, comme l'indique le hasard ratio (HR) de 1,216 (IC à 95 % 95 % IC : 1,000 ; 1,478), $p=0,050$. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient de 56,3 %, 34,7 % et 20,2 % respectivement pour Caelyx, et de 54,0 %, 23,6 % et 13,2 % pour le topotécan. Dans le sous-groupe de patients dont la maladie était sensible au platine, la différence était plus importante : HR de 1,432 (IC à 95 % 95 % IC : 1,066 ; 1,923), $p=0,017$. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 74,1 %, 51,2 % et 28,4 % pour Caelyx et de 66,2 %, 31,0 % et 17,5 % pour le topotécan. Les traitements étaient comparables dans le sous-groupe de patients dont la maladie était résistante au platine : HR de 1,069 (IC à 95 % 95 % IC : 0,823 ; 1,387), $p=0,618$. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 41,5 %, 21,1 % et 13,8 % pour Caelyx et de 43,2 %, 17,2 % et 9,5 % pour le topotécan. Une étude de phase III randomisée, en groupes parallèles, ouverte, multicentrique, comparant la tolérance et l'efficacité de l'association Caelyx + bortézomib versus bortézomib en monothérapie chez des patients atteints de myélome multiple qui avaient reçu au moins un traitement antérieur et qui n'avaient pas progressé pendant le traitement à base d'anthracycline, a été conduite chez 646 patients. Une amélioration significative du critère principal temps avant progression (TTP) a été observée pour les patients ayant reçu l'association Caelyx + bortézomib comparativement aux patients ayant reçu le bortézomib en monothérapie, amélioration indiquée par une réduction du risque (RR) de 35 % (IC à 95 % : 21-47 %), $p < 0,0001$, basée sur 407 événements TTP. Le TTP médian était de 6,9 mois pour les patients sous bortézomib en monothérapie, contre 8,9 mois pour les patients sous Caelyx + bortézomib. Une analyse intermédiaire définie par le protocole (basée sur

Rubriques du RCP	RCP en vigueur en mai 2009	RCP en vigueur au 31 août 2015 En annoté apparaissent les modifications intervenues depuis mai 2009
	ayant reçu le bortézomib en monothérapie, amélioration indiquée par une réduction du risque (RR) de 35 % (IC à 95 % : 21-47 %), $p < 0,0001$, basée sur 407 événements TTP. Le TTP médian était de 6,9 mois pour les patients sous bortézomib en monothérapie, contre 8,9 mois pour les patients sous Caelyx + bortézomib. Une analyse intermédiaire définie par le protocole (basée sur 249 événements TTP) a entraîné un arrêt précoce de l'étude, l'efficacité étant démontrée. Cette analyse intermédiaire a montré une réduction du risque de 45 % (IC à 95 % : 29-57 %), $p < 0,0001$. Le TTP médian était de 6,5 mois dans le groupe bortézomib en monothérapie, contre 9,3 mois dans le groupe Caelyx + bortézomib. Ces résultats, quoique précoces, constituaient l'analyse finale définie par le protocole.	249 événements TTP) a entraîné un arrêt précoce de l'étude, l'efficacité étant démontrée. Cette analyse intermédiaire a montré une réduction du risque de 45 % (IC à 95 % : 29-57 %), $p < 0,0001$. Le TTP médian était de 6,5 mois dans le groupe bortézomib en monothérapie, contre 9,3 mois dans le groupe Caelyx + bortézomib. Ces résultats, quoique précoces, constituaient l'analyse finale définie par le protocole. <u>L'analyse finale de la survie globale réalisée après une durée médiane de suivi de 8,6 ans n'a montré aucune différence significative en termes de survie globale entre les deux bras de traitement. La médiane de survie globale était de 30,8 mois (IC à 95% ; 25,2-36,5 mois) chez les patients traités par bortézomib en monothérapie et de 33,0 mois (IC à 95% ; 28,9-37,1 mois) chez les patients traités par l'association Caelyx + bortézomib.</u>
Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché	SP Europe 73, rue de Stalle B-1180 Bruxelles Belgique	<u>SP Europe</u> <u>73, rue de Stalle</u> <u>B-1180 Bruxelles</u> <u>Belgique</u> <u>Janssen-Cilag International NV</u> <u>Turnhoutseweg 30</u> <u>B-2340 Beerse</u> <u>Belgique</u>