

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

Doxorubicine liposomale pégylée

**ZOLSKETIL PEGYLATED  
LIPOSOMAL 2 mg/mL**

Dispersion à diluer pour perfusion

Mise à disposition d'un hybride

Adopté par la Commission de la transparence le 6 juillet 2022

- Anthracyclines et substances apparentées
- Secteur : Hôpital

**L'essentiel**Avis favorable au remboursement :

- 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 ;
- Uniquement dans le traitement du 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.

**Quel progrès ?**

Pas de progrès par rapport à la spécialité de référence CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pégylée) (ASMR V).

# 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pegylée) 2 mg/ml, dispersion à diluer pour perfusion :

- Flacon (verre) – 10 ml – Boîte de 1 flacon
- Flacon (verre) – 25 ml – Boîte de 1 flacon

Cette spécialité a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) selon une procédure centralisée en date du 24 mars 2022.

Il s'agit d'un médicament hybride tel que défini à l'article 10, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE et fait référence à un produit de référence, tel que défini à l'article 10 (2) (a), de la directive 2001/83/CE.

Il s'agit d'une spécialité hybride de « ADRIAMYCIN 2 mg/ml solution for injection » autorisée initialement en procédure nationale au Danemark (numéro d'AMM : 13134, obtenue le 24/10/1979).

ADRIAMYCIN (doxorubicine chlorhydrate) et ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pegylée) ont une formulation différente : ADRIAMYCIN (doxorubicine chlorhydrate) contient du chlorhydrate de doxorubicine sous forme non pegylée alors que ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pegylée) contient du chlorhydrate de doxorubicine sous forme pegylée. Du fait de cette formulation différente, une étude de bioéquivalence n'était pas réalisable.

Ainsi, CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pegylée) 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (contenant du chlorhydrate de doxorubicine sous forme pegylée) a été choisie comme comparateur cliniquement pertinent concernant la qualité, la comparaison non-clinique et clinique.

Les indications de ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pegylée) sont identiques à celles de CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pegylée).

Pour rappel, dans ses derniers avis 20 avril 2016<sup>1</sup> et 25 mai 2016<sup>2, 3</sup>, la Commission a octroyé à CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pegylée) un service médical rendu (SMR) IMPORTANT :

- 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 ;
- Dans le traitement du sarcome de Kaposi associé au SIDA chez les patients ayant un faible taux de CD4 (< 200 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup>) et présentant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues.

Dans son avis du 02 mars 2016<sup>4</sup>, la Commission a octroyé à CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pegylée) un service médical rendu (SMR) INSUFFISANT :

- 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.

<sup>1</sup> Haute Autorité de Santé - CAELYX (doxorubicine liposomale pegylée), cytotoxique - CANCER DE L'OVAIRE ([has-sante.fr](https://www.has-sante.fr))

<sup>2</sup> Haute Autorité de Santé - CAELYX (doxorubicine liposomale pegylée), antinéoplasique - Sarcome de Kaposi ([has-sante.fr](https://www.has-sante.fr))

<sup>3</sup> Haute Autorité de Santé - CAELYX (doxorubicine liposomale pegylée), cytotoxique ([has-sante.fr](https://www.has-sante.fr))

<sup>4</sup> Haute Autorité de Santé - CAELYX (doxorubicine (chlorhydrate de)) ([has-sante.fr](https://www.has-sante.fr))

## 1. Indications

« ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pégylée) 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/mm<sup>3</sup>) et présentant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues.

ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pégylée) 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.

ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pégylée) est indiqué chez l'adulte. »

## 2. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour la spécialité CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pégylée), évaluée par la Commission (avis CT des 02 mars 2016, 20 avril 2016 et 25 mai 2016).

## 3. Conclusions de la Commission

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

### 3.1 Service Médical Rendu

- Le cancer du sein métastatique est une affection qui engage le pronostic vital, pour lequel ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pégylée) est un traitement à visée curative. Le rapport efficacité/effets indésirables est important et il existe des alternatives thérapeutiques. ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pégylée) peut être indiqué dans différentes lignes de traitement du cancer du sein métastatique.
- Le cancer ovarien à un stade avancé est une affection grave qui engage le pronostic vital, pour lequel ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pégylée) est un traitement à visée curative. Le rapport efficacité/effets indésirables est important et 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.

- Le myélome multiple est une affection qui engage le pronostic vital, pour lequel ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pégylée) est un traitement à visée curative. Chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, le rapport efficacité/effets indésirables de ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pégylée) en association au bortézomib VELCADE est moyen et il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses. L'association ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pégylée) au bortézomib n'a plus sa place dans la stratégie thérapeutique évolutive du myélome multiple en rechute à au moins une ligne de traitement.

### **Intérêt de santé publique**

Pour toutes les indications, ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pégylée) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu (SMR) par ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pégylée) est important :**

- 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
- 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.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu (SMR) par ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pégylée) est insuffisant :**

- 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.

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans toutes les AMM sauf dans le myélome multiple et aux posologies de l'AMM.**

## **3.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pégylée) est une spécialité hybride de CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pégylée) qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à cette spécialité.

### 3.3 Population cible

L'introduction de ce complément de gamme ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL (doxorubicine liposomale pégylée) dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission pour la spécialité de référence (cf. avis de la Commission de la Transparence des 02 mars 2016, 20 avril 2016 et 25 mai 2016 de la spécialité CAELYX). Cette population cible était donc de :

- 3627 nouveaux patients par an pour le cancer du sein,
- 2300 nouvelles patientes par an pour le cancer ovarien,
- 90 pour les patients VIH.

## Recommandations de la Commission

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## 4. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 3 juin 2022 Date d'examen et d'adoption : 6 juillet 2022
<b>Présentations concernées</b>	ZOLSKETIL PEGYLATED LIPOSOMAL 2 mg/ml, dispersion à diluer pour perfusion – 10 mL en flacon (verre), boîte de 1 (CIP : 34009 302 530 7 6) – 25 mL en flacon (verre), boîte de 1 (CIP : 34009 302 530 9 0)
<b>Demandeur</b>	ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée- CHMP) : 24 mars 2022
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut</b>	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
<b>Code ATC</b>	L01DB01

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire