

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
7 mars 2018***Date d'examen par la Commission : 21 février 2018****doxorubicine liposomale*****MYOCET 50mg, poudre, dispersion et solvant pour solution à diluer
pour dispersion pour perfusion****Boîte de 2 flacons (CIP : 34009 563 260 9 9)**

Laboratoire TEVA SANTE

| | |
|----------------------|--|
| 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 6 juin 2016 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale |
| Liste concernée | Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indication concernée | « MYOCET, en association au cyclophosphamide, est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique de la femme adulte, en première ligne » |

Avis défavorable au maintien de la prise en charge dans l'indication concernée

| | |
|--|--|
| SMR | Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM. |
| ASMR | Sans objet. |
| ISP | MYOCET n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la modification de la stratégie thérapeutique de première ligne du cancer du sein métastatique, désormais déterminée en fonction de l'expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2, depuis la dernière évaluation de MYOCET en 2001, - la disponibilité des hormonothérapies et des thérapies ciblées anti HER2 en 1ère ligne métastatique des cancers du sein HER2 positifs et/ou RH positifs, - l'absence d'une démonstration robuste et cliniquement pertinente d'une réduction de la cardiotoxicité par rapport à la doxorubicine conventionnelle, - l'utilisation préférentielle d'autres anthracyclines en 1^{ère} ligne métastatique (doxorubicine conventionnelle et épirubicine) dont la toxicité cardiaque est moins limitante notamment du fait de l'évolution des protocoles de chimiothérapie depuis la précédente évaluation de MYOCET en 2001, <p>la Commission considère que MYOCET en association au cyclophosphamide n'a plus de place en première ligne de la stratégie thérapeutique du sein métastatique.</p> |
| Recommandations | La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association au cyclophosphamide dans le traitement du cancer du sein métastatique de la femme adulte, en première ligne » et aux posologies de l'AMM. |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM | Date initiale : 13/07/2000 (procédure centralisée). Rectificatif d'AMM : - 01/10/2015 : modifications du RCP, notamment des rubriques « posologie et mode d'administration », « mise en garde et précautions d'emploi » et « effets indésirables » du RCP (cf. tableau face/face en annexe) |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription hospitalière réservée aux spécialistes et services en cancérologie, hématologie et oncologie médicale. Liste en sus |
| 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 en date du 06/06/2016 afin qu'elle se prononce sur le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de spécialités, dont la spécialité MYOCET, solution à diluer pour perfusion, objet du présent avis. La spécialité MYOCET a été inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics par la décision publiée au Journal Officiel du 26 octobre 2001. Cette spécialité a été inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par arrêté publié au Journal Officiel.

Dans son avis d'inscription du 5 septembre 2001, la Commission avait attribué à MYOCET un SMR important et une ASMR III en termes de réduction des effets indésirables cardiaque par rapport aux spécialités de doxorubicine et une ASMR V par rapport à l'épirubicine.

L'administration de MYOCET (doxorubicine liposomale) requiert au préalable une reconstitution et une préparation particulière, à réaliser à la pharmacie hospitalière. Une technique strictement aseptique doit être observée pendant la manipulation de MYOCET car il ne contient aucun conservateur (se référer au paragraphe 6.6 du RCP de MYOCET pour les instructions concernant la reconstitution de ce médicament).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« MYOCET, en association au cyclophosphamide, est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique de la femme adulte, en première ligne ».

04 POSOLOGIE

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

05 BESOIN MEDICAL

Avec une incidence estimée à 54 062 nouveaux cas par an en 2015, le cancer du sein est la maladie tumorale la plus fréquente chez la femme (31,2%) et serait à l'origine de 18,2% des décès féminins liés à un cancer^{1,2}.

La prise en charge de cette maladie au stade localement avancé ou métastatique doit avoir pour objectif d'améliorer la qualité de vie et la survie globale³. La stratégie thérapeutique dépend essentiellement des caractéristiques histologiques de la tumeur, des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux (RH) et/ou récepteurs à l'HER2)⁴.

Ainsi, le traitement de 1^{ère} ligne au stade localement avancé ou métastatique repose sur^{5,6} :

- une trithérapie par pertuzumab (PERJETA), trastuzumab (HERCEPTIN) et taxane, si la tumeur est HER2 positive ;
- une hormonothérapie +/- inhibiteur de kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 si la tumeur est RH positive/HER2 négative et en l'absence d'atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme ;
- ou une chimiothérapie à base d'anthracyclines et/ou de taxanes en cas de tumeur RH et HER2 négative ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme. Dans cette situation, le bévacizumab (AVASTIN), en association au paclitaxel ou des protocoles de polychimiothérapies à base capécitabine, vinorelbine ou gemcitabine peuvent également être utilisées. Il est souligné que lors de la réévaluation d'AVASTIN, en association au paclitaxel, dans le cancer du sein (avis du 13/04/2016) la CT avait souhaité la mise en place d'une étude démonstrative afin de pouvoir situer la place de cette association chez les patients ayant un cancer du sein métastatique HER2 négatif et RH négatif (triple négatif) et en raison du besoin thérapeutique.

MYOCET en association au cyclophosphamide ne fait donc plus l'objet de recommandations dans le traitement de première ligne du cancer du sein HER2 positif et/ou RH positif.

Malgré l'arrivée récente de nouveaux traitements, le cancer du sein au stade métastatique reste une maladie incurable. Il persiste donc un besoin médical pour de nouveaux traitement améliorant la survie globale et la qualité de vie des patients, tout particulièrement chez les patients atteints de tumeurs HER2 et RH négatives.

¹ Binder-Foucard F et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Juillet 2013. InVS

² INCa. Les cancers en France – Edition 2015.

³ Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

⁴ HAS/INCA - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

⁵ Cardoso F et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Ann Oncol 2017; 28:16-33

⁶ NCCN clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer. Novembre 2017.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs de MYOCET sont les autres chimiothérapies indiquées en première ligne de traitement dans le cancer du sein métastatique. L'AMM de MYOCET étant très large, elle inclut les 3 situations cliniques décrites dans le chapitre 05 « Besoin médical ».

06.1 Médicaments

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | CPT* identique oui / non | Indication(s) | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui/non |
|---|--------------------------------|---|---|-----------|--|----------------------------|
| COMPARETEURS SPECIFIQUES DES TUMEURS HER2+ | | | | | | |
| PERJETA (pertuzumab) <i>Roche</i> | Non | En association au trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. | 24/07/2013 | Important | ASMR III dans la prise en charge du cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif | Oui |
| HERCEPTIN (trastuzumab) <i>Roche</i> | Non | <ul style="list-style-type: none"> En association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé, en association avec le docétaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique, en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab | 02/03/2016 (réévaluation) | Important | ASMR III en association à un taxane et au pertuzumab ASMR V en association à un inhibiteur de l'aromatase | Oui |
| COMPARETEURS SPECIFIQUES DES TUMEURS RH+ | | | | | | |
| FEMARA (létrazole) <i>Novartis Pharma</i> et ses génériques | Non | 1 : Traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée. 2 : Traitement du cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (statut | Dernier renouvellement : 02/12/2015 | Important | 1 : ASMR III en termes d'efficacité par rapport au tamoxifène (cf. avis du 05/01/2005). 2 : ASMR III en termes de tolérance par rapport à l'ORIMETENE (cf. avis du 20/11/1996). | SS/Coll |

| | | | | | | |
|---|-----|--|---|---|---|----------|
| | | endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle) ayant été préalablement traitée par des antiestrogènes. | | | | |
| ARIMIDEX (anastrozole) <i>AstraZeneca</i> et ses génériques | Non | Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée. | Dernier renouvellement : 07/10/2015 | Important | ASMR V par rapport aux spécialités à base de tamoxifène (cf. avis du 13/09/2000). | SS/Coll |
| AROMASINE (exemestane) <i>Pfizer</i> et ses génériques | Non | Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes. | Dernier renouvellement : 18/10/2006 | Important | Jamais évaluée. | SS/Coll |
| NOLVADEX (tamoxifène) <i>AstraZeneca</i> et ses génériques | Non | Traitement du carcinome mammaire des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique. | Dernier renouvellement : 07/09/2011 | Important | / | SS/Coll |
| FASLODEX (fulvestrant) <i>Astrazeneca</i> | Non | Traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-estrogène | Dernier renouvellement : 08/09/2010 | Important | ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-œstrogène. | SS/Coll |
| IBRANCE (palbociclib) <i>Pfizer PFE</i> <i>France</i> | Non | Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- en association à un inhibiteur de l'aromatase chez les femmes ménopausées | 03/05/2017 (inscription) [Réévaluation en cours] | Sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : <u>Important</u> | <u>ASMR IV par rapport au letrozole</u> dans la prise en charge du cancer du sein RH+/HER2- au stade avancé chez les femmes ménopausées, prenant en compte - les données disponibles principalement issues de deux études de phase III démontrant un gain en termes de survie sans progression de l'ajout du palbociclib au letrozole (+10,3 mois) ou [...], - et l'absence de démonstration d'un gain en survie globale à ce jour dans ces deux mêmes études | En cours |
| | | | | Avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : <u>Insuffisant</u> | Non applicable | |
| | | | | <u>Insuffisant</u> | Non applicable | |
| | | Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing | | | | |

| | | | | | | |
|--|-----|---|----------------------------------|---|---|----------|
| | | hormone, LH-RH) | | | | |
| KISQALI (ribociclib) <i>Novartis Pharma</i> | Non | Comme traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique RH+/HER2- en association avec un inhibiteur de l'aromatase | 31 janvier 2018 (inscription) | En association au létrozole et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme | ASMR V | En cours |
| | | | | En association au létrozole et avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : <u>Insuffisant</u> | Non applicable | |
| | | | | En association à l'anastrozole ou à l'exémestane : <u>insuffisant</u> | Non applicable | |
| AFINITOR (évérolimus) <i>Novartis Pharma</i> | Non | Traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. | 01/04/2015 (réévaluation) | Modéré | ASMR IV chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique, dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase. | SS/Coll |
| AUTRES COMPARATEURS | | | | | | |
| Taxanes | | | | | | |
| TAXOL (paclitaxel) <i>Bristol-Myers Squibb</i> et génériques | Non | En traitement initial du cancer du sein localement avancé ou métastatique en association à une anthracycline. | 15/03/2006 | Important | ASMR V par rapport à TAXOTERE. | Coll |
| TAXOTERE (docetaxel) <i>Sanofi-Aventis</i> et génériques | Non | En association à la capecitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline | 21/07/2004 | Important | En association à la capecitabine dans le cancer du sein, les résultats du plan expérimental ne sont pas de nature à modifier l'apport thérapeutique reconnu antérieurement comme important pour TAXOTERE par la Commission. | Coll |
| Anthracyclines | | | | | | |
| ADRIBLASTINE (doxorubicine) <i>Pfizer</i> et génériques | Oui | Traitement du cancer du sein | / | Important | / | SS/Coll |

| | | | | | | |
|--|-----|--|------------------------------|-------------------------------|--|---------|
| CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) <i>Janssen-Cilag</i> | Oui | Caelyx est indiqué en monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté | 25/05/2016 (réévaluation) | Important | ASMR V dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer du sein métastatique | Coll |
| FARMORUBICINE (épirubicine) <i>Pfizer</i> et génériques | Oui | Carcinomes mammaires | 1990 | Important | / | SS/Coll |
| Autres chimiothérapies | | | | | | |
| NAVELBINE (vinorelbine) <i>Pierre Fabre</i> <i>Médicament</i> et génériques | | Cancer du sein métastatique en monochimiothérapie et en polychimiothérapie (capsule molle) | 14/12/ 2005 | Important | / | SS/Coll |
| XELODA (capecitabine) <i>Roche</i> et génériques | Non | XELODA en association avec le docétaxel est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline. Xeloda est également indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie paranthracycline n'est pas indiquée | 19/02/2003 | Important | Lorsque XELODA comprimé permet de conduire le traitement à domicile sans recours à une perfusion, cette spécialité apporte une Amélioration du Service Médical Rendu importante de niveau II dans l'extension d'indication par rapport à la prise en charge habituelle. A ce stade de la maladie, l'hospitalisation et la pénibilité des traitements sont à prendre en compte et les éviter présente un intérêt évident en termes de qualité de vie. | SS/Coll |
| GEMZAR (gemcitabine) <i>Lilly</i> | Non | Cancer du sein métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante, en association au paclitaxel. | 10/11/2004 | Important | ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle du cancer du sein métastaté | Coll |
| HALAVEN (éribuline) <i>Eisai</i> | Non | HALAVEN est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements | 23/09/2015 (réévaluation) | Important | ASMR V en 2ème ligne de traitement d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique vis-à-vis des traitements utilisés à ce stade, à savoir XELODA et NAVELBINE. ASMR IV en 3ème ligne de traitement et plus d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé. | Coll |
| Thérapie ciblée | | | | | | |
| AVASTIN (bévacizumab) <i>Roche</i> | Non | 1 : AVASTIN en association au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique. 2 : AVASTIN en association à la capecitabine, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec | 13/04/2016 | 1 : faible 2 : insuffisant | 1 : ASMR V par rapport au paclitaxel seul dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein métastatique en 1ere ligne. 2 : sans objet | Coll |

| | | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|--|
| | | d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. | | | | |
|--|--|---|--|--|--|--|

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|-------------|----------------------------|---|
| | OUI/NON Si non pourquoi | Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni | Oui (13/07/2000) | Celle de l'AMM |
| Allemagne | Oui (01/05/2001) | |
| Pays-Bas | Oui (13/07/2000) | |
| Espagne | Oui (09/08/2001) | |
| Belgique | Oui (01/04/2006) | Restriction du remboursement aux patients : <ul style="list-style-type: none"> - Ayant des antécédents de radiation médiastinale, ou - Ayant un haut risque cardiaque, ou - Précédemment traités par doxorubicine ou épirubicine |
| Italie | Oui (14/06/2001) | Celle de l'AMM. MYOCET est également remboursable en Italie dans le traitement du lymphome non-hodgkinien agressif chez les patients présentant une maladie cardiaque ou prétraités par anthracyclines ou âgés. |

Pour information, MYOCET a l'AMM au Canada dans l'indication « first-line treatment of metastatic breast cancer in combinaison with cyclophosphamide » et n'a pas d'AMM aux États-Unis.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

| | |
|--|--|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 05/09/2001 |
| Indication | MYOCET, en association avec la cyclophosphamide, est indiqué dans le traitement en première ligne du cancer du sein métastatique chez la femme. |
| SMR (libellé) | Important |
| ASMR (libellé) | Par rapport à l'épirubicine (FARMORUBICINE), MYOCET n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V). Par rapport aux spécialités à base de doxorubicine, MYOCET apporte une Amélioration du Service Médical Rendu modeste de niveau III en termes de réduction des effets indésirables cardiaques. |

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a déposé 3 nouvelles études, une analyse groupée des études pivot initiales et une méta-analyse. Seront détaillés dans cet avis :

- une méta-analyse de comparaison indirecte dont l'objectif était de comparer la cardiotoxicité des protocoles de chimiothérapies avec ou sans anthracyclines⁷
- une étude de cohorte, prospective, dont l'objectif était d'évaluer, en conditions réelles de soin, les motifs de prescription de MYOCET ou d'une autre chimiothérapie indiquée dans le cancer du sein métastatique (étude EOS – non publiée), dans le paragraphe 9.3.1. relatif aux données d'utilisation

Ne seront pas détaillés dans cet avis les 3 études suivantes :

- une analyse groupée, rétrospective et post-hoc des sous-groupes de patientes prétraitées par anthracyclines, issues des essais pivots de MYOCET⁸, en raison de la faiblesse méthodologique de cette analyse et de l'inclusion de patientes ayant reçu MYOCET dans le cadre d'une monothérapie (hors AMM).
- une étude de phase III⁹ ayant comparé, en ouvert, l'association MYOCET/trastuzumab/paclitaxel versus l'association trastuzumab/paclitaxel chez des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER 2 positif car portant sur association thérapeutique non validée par l'AMM de MYOCET.
- une étude observationnelle et prospective réalisée en France (étude SELENE – non publiée) en raison de son objectif qui porte sur la description des méthodes de préventions de la toxicité cardiaque avant l'instauration d'une chimiothérapie.

9.1.1 Rappel des données déjà examinées par la Commission (avis d'inscription du 05/09/2001)

Pour l'inscription l'évaluation de MYOCET reposait principalement sur trois études :

- une étude de phase III dont l'objectif principal était de démontrer que MYOCET en monothérapie est moins cardiotoxique que la doxorubicine conventionnelle¹⁰. Cette étude n'a pas été réalisée dans les conditions de l'AMM (validée uniquement en association au cyclophosphamide) et ne sera donc pas rappelée.
- deux études de non infériorité versus l'association doxorubicine/cyclophosphamide¹¹ ou à l'association epirubicine/cyclophosphamide¹². Ces résultats sont rappelés ci-dessous.

⁷ Yamaguchi N et al. Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: a Bayesian network meta-analysis. Eur J Cancer 2015; 51: 2314-20

⁸ Batist G et al. Improved anti-tumor response rate with decreased cardiotoxicity of non-pegylated liposomal doxorubicin compared with conventional doxorubicin in first-line treatment of metastatic breast cancer in patients who had received prior adjuvant doxorubicin: results of a retrospective analysis. Anticancer Drugs 2006; 17: 587-95.

⁹ Baselga J et al. Phase III trial of nonpegylated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab and paclitaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. Ann Oncol 2014; 25: 592-8

¹⁰ Harris L et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. Cancer 2002; 94: 25-36.

¹¹ Batist G et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 1444-54.

¹² Chan S. et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. Ann Onco. 2004; 15: 1527-34.

9.1.1.1 Etude de non infériorité versus doxorubicine/cyclophosphamide¹¹

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en ouvert ayant comparé l'association MYOCET/cyclophosphamide (MC) à l'association doxorubicine/cyclophosphamide (DC) chez des patientes non traitées au préalable pour leur maladie métastatique et n'ayant pas reçu, dans le cadre d'un traitement adjuvant, une dose cumulée de doxorubicine supérieure à 300 mg/m². Cette étude avait deux objectifs (sans prise en compte de l'inflation du risque alfa due aux analyses multiples) :

- Démontrer la non infériorité de l'association MC par rapport à l'association DC en termes de pourcentage de réponse globale. Le pourcentage de réponse globale dans le groupe MC ne devait pas être inférieur de 15% à celui observé dans le groupe DC pour conclure à la non infériorité.
- Démontrer la supériorité de l'association MC par rapport à l'association DC en termes de dose totale cumulée de doxorubicine reçue au moment de la 1^{ère} toxicité cardiaque définie par une diminution de la FEVG \geq 20 unités si la FEVG finale est \geq 50% ou une diminution de la FEVG \geq 10 unités si la FEVG finale est $<$ 50%. Les résultats de cet objectif de tolérance sont rapportés dans le paragraphe 9.2.1.

Un total de 297 patientes a été inclus dans cette étude : 142 dans le groupe MC et 155 dans le groupe DC. Environ 39% des patientes avaient une tumeur exprimant des récepteurs à l'œstrogène et 32% des récepteurs à la progestérone. Plus de patients du groupe MC (72%) que du groupe DC (60%) avaient des métastases viscérales. Environ 10% avaient été traitées par anthracyclines dans le cadre d'un traitement adjuvant, avec une dose médiane cumulée de 240 mg/m².

Le pourcentage de réponse globale a été de 43% dans les deux groupes. L'intervalle de confiance à 95% de la différence de pourcentages de réponse globale entre les deux groupes a été de : [-10% ; 12%] validant l'hypothèse de non-infériorité. Aucune différence n'a été mise en évidence en termes de temps médian jusqu'à progression (5,1 mois dans le groupe MC et 5,5 mois dans le groupe DC, HR=1,03, IC95% = [0,80 ; 1,33]) et de survie globale (19 mois versus 16 mois, HR=1,04 IC95% = [0,77 ; 1,42]).

9.1.1.2 Etude de non infériorité versus epirubicine/cyclophosphamide¹²

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en ouvert, ayant comparé l'association MYOCET/cyclophosphamide (MC) à l'association épirubicine/cyclophosphamide (EC) chez des patientes non traitées au préalable pour leur maladie métastatique et n'ayant pas reçu d'anthracycline dans le cadre d'un traitement adjuvant. L'objectif principal de cette étude était de démontrer la non infériorité de l'association MC par rapport à l'association EC en termes de pourcentage de réponse globale. Le pourcentage de réponse globale dans le groupe MC ne devait pas être inférieur de 15% à celui observé dans le groupe EC pour conclure à la non infériorité

Un total de 160 patientes a été inclus dans cette étude : 80 dans le groupe MC et 80 dans EC. Environ 21% des patientes avec une tumeur exprimant des récepteurs à l'œstrogène et 10% des récepteurs à la progestérone. Le nombre de patientes avec une atteinte viscérale était comparable entre les deux groupes (environ 60%).

Le pourcentage de réponse globale a été de 46% dans le groupe MC et de 39% dans le groupe EC. La non-infériorité de MC par rapport à EC a été démontrée (p value de rejet de l'hypothèse nulle = 0,002), toutefois l'intervalle de confiance à 95% de la différence de ces pourcentages n'est pas disponible.

Le temps médian jusqu'à progression a été plus long dans le groupe MC (7,7 mois) que dans le groupe EC (5,6 mois) : HR =1,52 IC95% = [1,06 ; 2,20]. Aucune différence n'a été mise en évidence sur la survie globale (18,3 mois versus 16,0mois, HR=1,15 IC95% = [0,77 ; 1,72]).

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Rappel des données issues des essais cliniques

▸ Cardiotoxicité

○ Etude de non infériorité versus doxorubicine/cyclophosphamide

Au total 6% (n=9/142) patientes du groupe MC et 21% (n=33/155) du groupe DC ont présenté une toxicité cardiaque¹³. La dose médiane cumulée totale de doxorubicine estimée à l'apparition d'une toxicité cardiaque a été supérieure à 2 220 mg/m² dans le groupe DC et à 480 mg/m² dans le groupe MC, HR=4,82 IC95% = [2,26 ; 10,3], p=0,0001.

○ Etude de non infériorité versus epirubicine/cyclophosphamide

Environ 11% (n=9/80) des patientes du groupe MC et 10% (n=8/80) patientes du groupe EC ont présenté une toxicité cardiaque¹³. Dans cette étude, la cardiotoxicité n'a été appréciée que par échographie ne permettant pas l'évaluation précise de la FEVG, ces résultats sont donc à interpréter avec précaution.

9.2.2 Nouvelles données

Le laboratoire a déposé une méta-analyse de comparaison indirecte évaluant la cardiotoxicité des différentes chimiothérapies avec ou sans anthracyclines indiquées dans le cancer du sein (en situation adjuvante ou métastatique). Cette étude a inclus 19 essais cliniques randomisés dont 5 ayant étudié MYOCET (les trois essais pivots et deux études hors AMM).

Au total, cette étude suggère l'absence de différence en termes d'événements cardiaques de grades 3 ou plus entre la doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX) ou non pégylée (MYOCET) et la doxorubicine classique (OR=0,60 IC95% = [0,34 ; 1,07]) ou l'épirubicine (OR=0,95 IC95% = [0,39 ; 2,33]). Toutefois, en raison de la forte hétérogénéité des études incluses dans cette méta-analyse, ces résultats sont à interpréter avec précaution.

9.2.3 Données issues du RCP

D'après le RCP, les événements indésirables les plus fréquents (>1/10) pouvant survenir lors d'un traitement par MYOCET sont les suivants : neutropénie fébrile, infections, neutropénie, thrombocytopénie, anémie, leucopénie, anorexie, nausées/vomissements, stomatites/inflammations des muqueuses, diarrhées, alopecie, asthénie, fièvre, douleur et frissons.

Depuis le premier examen de MYOCET par la Commission, des modifications mineures du RCP, ont été réalisées. Ces modifications concernent notamment des rubriques « posologie et mode d'administration », « mise en garde et précautions d'emploi » et « effets indésirables » du RCP (cf. tableau face/face en annexe).

09.3 Données d'utilisation

9.3.1 Etudes observationnelles

▸ Etude EOS (european observatory & survey)

Il s'agit d'une étude européenne observationnelle, prospective sur 6 mois dont l'objectif était d'évaluer en conditions réelles d'utilisation les motifs de prescription de MYOCET ou d'une autre chimiothérapie indiquée dans le cancer du sein métastatique. Cette étude a été réalisée entre

¹³ définie comme une diminution de la FEVG ≥ 20 unités par rapport à l'inclusion avec FEVG finale ≥ 50% ou une diminution de la FEVG ≥ 10 unités par rapport à l'inclusion avec une FEVG < 50%

décembre 2008 et avril 2013 dans huit pays européens (Autriche, Allemagne, Espagne, France, Royaume-Uni, Irlande, Italie et Pologne). Deux cohortes de patientes ont donc été constituées :

- 1 cohorte de patientes traitées par MYOCET (cohorte M) ;
- 1 cohorte de patientes, appariées sur la ligne de traitement, traitées par une autre chimiothérapie (cohorte AC).

Au total, 1 544 patientes ont été incluses : 772 dans chaque cohorte. Les caractéristiques des patientes étaient globalement comparables dans les 2 cohortes et quel que soit le pays d'origine. Les patientes étaient âgées de 59,7ans en moyenne (+/- 11,6 ans) et étaient ménopausées dans 80% des cas. Dans 58,7% des cas la tumeur exprimait des récepteurs à l'œstrogène et dans 67,2% des cas des récepteurs à la progestérone. En revanche, la proportion de patientes avec une tumeur HER2+ était plus élevée dans la cohorte AC (29,4%) que dans la cohorte M (21,8%).

Dans la cohorte M, MYOCET a été prescrit en association avec le cyclophosphamide dans 46,8% des cas, en monothérapie (hors AMM) dans 39,4% des cas et en association avec une autre chimiothérapie (hors AMM) dans 13,8% des cas. Le traitement par MYOCET a été administré comme 1^{ère} ligne métastatique dans 44,6% les autres étant traitées en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne métastatique (hors AMM). Dans la cohorte AC, les chimiothérapies prescrites étaient essentiellement : paclitaxel (21%), capécitabine (12,4%) et vinorelbine (10,9%) pour les monothérapies (62%). Les bithérapies représentaient 22,9% des prescriptions.

Le choix de la chimiothérapie a été majoritairement lié au stade de la maladie (90,4%), au score de performance (74,9%), à l'âge (68,1%), à la cinétique de croissance de la maladie (67,0%) et au risque cardiaque (46,9%). Le risque cardiaque a été considéré comme déterminant dans 58,1% des cas dans la cohorte M vs. 35,1% dans la cohorte AC ($p < 0,001$).

A l'instauration du traitement, seulement 21,1% des patientes ont eu un ECG et 29,4% ont eu une évaluation de la FEVG.

9.3.2 Données d'utilisation

Les données d'utilisation issues du PMSI-MCO sont résumées dans le tableau ci-dessous :

| | 2015 | 2016 | 2017 |
|------------------------------|------|------|------|
| Nombre de patients traités : | | | |
| - femme | 859 | 763 | 575 |
| - homme | 26 | 24 | 24 |
| - total | 885 | 787 | 599 |
| Age moyen : | | | |
| - homme | 60,5 | 59,1 | 59,9 |
| - femme | 68,5 | 59,4 | 67,4 |

09.4 Résumé & discussion

La spécialité MYOCET, doxorubicine liposomale, a l'AMM en association au cyclophosphamide dans le traitement du cancer du sein métastatique de la femme adulte en première ligne, quelle que soit l'expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2.

Lors de l'évaluation initiale de MYOCET, les données d'efficacité et de tolérance de cette spécialité reposait majoritairement sur deux études cliniques de non infériorité :

- La première, réalisée chez 297 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et n'ayant pas reçu dans le cadre d'un traitement adjuvant une dose cumulée de doxorubicine supérieure à 300 mg/m², a démontré la non infériorité de l'association MYOCET/cyclophosphamide par rapport à l'association doxorubicine/cyclophosphamide en termes de pourcentage de réponse globale : l'intervalle de confiance à 95% de la différence de pourcentages de réponse globale entre les deux groupes a été de : [-10% ; 12%] validant l'hypothèse de non-infériorité (borne

prédéfinie = 15%). Dans cette étude, la supériorité de l'association MYOCET/cyclophosphamide par rapport à l'association doxorubicine/cyclophosphamide en termes de dose médiane cumulée totale de doxorubicine estimée au moment de la première toxicité cardiaque a également été démontrée (480 mg/m² versus 2 220 mg/m² ; HR=4,82 IC95% = [2,26 ; 10,3]).

- La deuxième, réalisée chez 160 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique non traité au préalable et n'ayant pas reçu d'anthracycline dans le cadre d'un traitement adjuvant, a démontré la non infériorité de l'association MYOCET/cyclophosphamide (MC) par rapport à l'association épirubicine/cyclophosphamide (p = 0,002), l'intervalle de confiance à 95% de la différence de ces pourcentages n'est pas disponible.

Aucune différence sur la survie globale (critères de jugement exploratoires) n'avait été observée dans ces 2 études. Par ailleurs, les données d'efficacité et de tolérance de MYOCET dans les tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux sont limitées (environ 30-40% dans la première étude et 10-20% dans la deuxième) et aucune détail sur l'expression du récepteur HER2 des tumeurs des patientes incluses n'est disponible. De plus, aucune donnée ne document l'efficacité de MYOCET dans le traitement du cancer du sein HER2 négatif/RH négatif.

Dans le cadre de cette réévaluation, aucune nouvelle étude clinique évaluant MYOCET dans le cadre de son AMM n'a été déposée.

Des données issues d'une étude observationnelle rapporte un usage hors AMM important (prescription sans cyclophosphamide dans 53,2% des cas et prescription en 2^{ème} ligne et plus dans 55,4% des cas).

Concernant la tolérance, les risques important identifiés au PGR de cette spécialité restent : myélosuppression, toxicité cardiaque, affection gastro-intestinale, réaction au site d'injection et réactions associées à la perfusion.

La démonstration de non infériorité de l'association MYOCET/cyclophosphamide par rapport la doxorubicine ou l'épirubicine en association au cyclophosphamide n'est établie qu'en termes de pourcentage de réponse globale et sans démonstration robuste d'une diminution clinique pertinente de la cardiotoxicité. Il n'est donc pas attendu d'impact supplémentaire de MYOCET sur la morbi-mortalité et la qualité de vie. En conséquence, MYOCET n'apporte pas de réponse au besoin de santé mal couvert identifié.

Au regard des modalités particulières de reconstitution de MYOCET nécessitant une technique strictement aseptique et des manipulations complexes (utilisation d'un bain marie ou d'un bloc chauffant notamment) un impact potentiellement négatif de cette spécialité sur l'organisation des soins ne peut être exclu.

09.5 Programme d'études

Sans objet.

L'objectif du traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique est de permettre une stabilisation avec amélioration de la qualité de vie, voire des rémissions plus ou moins prolongées sur plusieurs années. Le choix du traitement systémique dépend des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique et du délai avant la rechute.

Ainsi, le traitement de 1^{ère} ligne au stade localement avancé ou métastatique repose sur^{5 6} :

- une trithérapie par pertuzumab (PERJETA), trastuzumab (HERCEPTIN) et taxane, si la tumeur est HER2 positive ;
- une hormonothérapie si la tumeur est RH positive/HER2 négative et en l'absence d'atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme ;
- ou une chimiothérapie à base d'anthracyclines et/ou de taxanes en cas de tumeur RH négative et HER2 négative ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme. Dans cette situation, le bévacizumab (AVASTIN), en association au paclitaxel ou des protocoles de polychimiothérapies à base capécitabine, vinorelbine ou gemcitabine peuvent également être utilisées. Si les patientes ont déjà reçu des anthracyclines en situation adjuvante, l'utilisation d'autres chimiothérapies est préconisée en 1^{ère} ligne métastatique.

Place de MYOCET en association au cyclophosphamide dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de :

- la modification de la stratégie thérapeutique de première ligne du cancer du sein métastatique, désormais déterminée en fonction de l'expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2, depuis la dernière évaluation de MYOCET en 2001,
- la disponibilité des hormonothérapies et des thérapies ciblées anti HER2 en 1^{ère} ligne métastatique des cancers du sein HER2 positifs et/ou RH positifs,
- l'absence d'une démonstration robuste et cliniquement pertinente d'une réduction de la cardiotoxicité par rapport à la doxorubicine conventionnelle,
- l'utilisation préférentielle d'autres anthracyclines en 1^{ère} ligne métastatique (doxorubicine conventionnelle et épirubicine) dont la toxicité cardiaque est moins limitante notamment du fait de l'évolution des protocoles de chimiothérapie depuis la précédente évaluation de MYOCET en 2001,

la Commission considère que MYOCET en association au cyclophosphamide n'a plus de place en première ligne de la stratégie thérapeutique du sein métastatique.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du sein au stade métastatique est une maladie qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer à visé curative.
- ▶ En raison de la démonstration d'une non infériorité par rapport à la doxorubicine conventionnelle ou l'épirubicine établie uniquement en termes de pourcentage de réponse globale et sans démonstration robuste d'une diminution clinique pertinente de la cardiotoxicité, le rapport efficacité/effets indésirables est considéré comme faible.
- ▶ Il existe des alternatives.
- ▶ MYOCET en association au cyclophosphamide n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein métastatique en première ligne (cf. paragraphe 10 « Place dans la stratégie thérapeutique »).

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité et de l'incidence du cancer du sein métastatique,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié (pas d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie),
- et de l'impact potentiellement négatif de cette spécialité sur l'organisation des soins au regard des modalités particulières de reconstitution nécessitant une technique strictement aseptique et des manipulations complexes (utilisation d'un bain marie ou d'un bloc chauffant notamment),

MYOCET n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MYOCET est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

011.3 Population cible

Sans objet.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association au cyclophosphamide dans le traitement du cancer du sein métastatique de la femme adulte, en première ligne » et aux posologies de l'AMM.

Les ajouts sont identifiés en caractères **rouges** et les suppressions en caractères **barrés**. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

| Ancien RCP | Nouvel RCP | | | | | | | | | | |
|---|--|-------------------------------|------|--------------------------------------|--|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|
| <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>[...]</p> <p>Administration</p> <p>Myocet doit être reconstitué et dilué avant administration (voir section 6.6). Une concentration finale comprise entre 0,4 et 1,2 mg/ml de doxorubicine HCl est nécessaire. Myocet est administré par perfusion intraveineuse sur une période de 1 heure.</p> <p>Myocet ne doit pas être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée ni injecté sous forme de bolus.</p> <p>Enfants</p> <p>La tolérance et l'efficacité de Myocet n'ont pas encore été évaluées chez l'enfant (moins de 18 ans).</p> <p>Personnes âgées</p> <p>La tolérance et l'efficacité de Myocet ont été évaluées chez 61 patientes, âgées de 65 ans et plus, atteintes d'un cancer métastatique du sein. Les données des essais cliniques randomisés contrôlés indiquent que l'efficacité et la tolérance cardiaque de Myocet dans cette population ont été comparables à celles observées chez des patientes de moins de 65 ans.</p> <p>Utilisation chez les patientes présentant une insuffisance hépatique</p> <p>Comme le métabolisme et l'excrétion de la doxorubicine ont lieu principalement par la voie hépatobiliaire, il convient d'évaluer la fonction hépato-biliaire avant et pendant le traitement par Myocet. Aucune étude spécifique portant sur les recommandations posologiques de Myocet chez les patientes présentant une altération de la fonction hépatique n'a été effectuée. Par conséquent, une réduction de la dose de Myocet peut être envisagée, fondée sur les recommandations posologiques suivantes pour la doxorubicine conventionnelle :</p> <p>Bilirubine sérique = 20,3 – 50,8 µmol (1,2 – 3,0 mg/dl) = réduction posologique de 50 %</p> <p>Bilirubine sérique > 50,8 µmol (3,0 mg/dl) = réduction posologique de 75 %</p> | <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>[...]</p> <p><i>Personnes âgées</i></p> <p>La sécurité et l'efficacité de Myocet ont été évaluées chez 61 patientes, souffrant d'un cancer du sein métastatique et âgées de 65 ans et plus. Les données des essais cliniques randomisés contrôlés indiquent que l'efficacité et la tolérance cardiaque de Myocet dans cette population ont été comparables à celles observées chez des patientes de moins de 65 ans.</p> <p><i>Patientes présentant une insuffisance hépatique</i></p> <p>Comme le métabolisme et l'excrétion de la doxorubicine ont lieu principalement par voie hépato-biliaire, il convient d'évaluer la fonction hépato-biliaire avant et pendant le traitement par Myocet.</p> <p>Sur la base des données limitées concernant les patientes présentant des métastases hépatiques, il est recommandé de réduire la dose initiale de Myocet conformément au tableau suivant</p> <table border="1" data-bbox="1196 938 2170 1120"> <thead> <tr> <th>Tests fonctionnels hépatiques</th> <th>Dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bilirubine < LSN et taux ASAT normal</td> <td>Dose standard de 60 à 75 mg/m²</td> </tr> <tr> <td>Bilirubine < LSN et taux ASAT élevé</td> <td>Envisager diminution de dose de 25 %</td> </tr> <tr> <td>Bilirubine > LSN mais < 50 µmol/L</td> <td>Diminution de dose de 50 %</td> </tr> <tr> <td>Bilirubine > 50 µmol/L</td> <td>Diminution de dose de 75 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Si possible, Myocet sera évité chez les patientes dont la bilirubine est > 50 µmol/L, la recommandation étant principalement fondée sur des extrapolations.</p> <p>Pour les réductions posologiques dues à d'autres toxicités, voir rubrique 4.4.</p> <p><i>Patientes présentant une insuffisance rénale</i></p> <p>La doxorubicine est en grande partie métabolisée par le foie et excrétée par la bile. Par conséquent, une modification de la dose n'est pas nécessaire pour les patientes présentant une</p> | Tests fonctionnels hépatiques | Dose | Bilirubine < LSN et taux ASAT normal | Dose standard de 60 à 75 mg/m ² | Bilirubine < LSN et taux ASAT élevé | Envisager diminution de dose de 25 % | Bilirubine > LSN mais < 50 µmol/L | Diminution de dose de 50 % | Bilirubine > 50 µmol/L | Diminution de dose de 75 % |
| Tests fonctionnels hépatiques | Dose | | | | | | | | | | |
| Bilirubine < LSN et taux ASAT normal | Dose standard de 60 à 75 mg/m ² | | | | | | | | | | |
| Bilirubine < LSN et taux ASAT élevé | Envisager diminution de dose de 25 % | | | | | | | | | | |
| Bilirubine > LSN mais < 50 µmol/L | Diminution de dose de 50 % | | | | | | | | | | |
| Bilirubine > 50 µmol/L | Diminution de dose de 75 % | | | | | | | | | | |

| | |
|---|---|
| <p>Pour les réductions posologiques dues à d'autres toxicités, voir 4.4.</p> <p>Utilisation chez les patientes présentant une insuffisance rénale La doxorubicine est en grande partie métabolisée par le foie et excrétée dans la bile. Par conséquent, une modification de la dose n'est pas nécessaire pour les patientes présentant une insuffisance rénale.</p> | <p>insuffisance rénale.</p> <p><i>Population pédiatrique</i> La sécurité et l'efficacité de Myocet chez les enfants jusqu'à l'âge de 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.</p> <p><u>Mode d'administration</u> Myocet doit être reconstitué puis dilué avant administration. Une concentration finale comprise entre 0,4 et 1,2 mg/mL de doxorubicine HCl est nécessaire. Myocet est administré par perfusion intraveineuse d'1 heure.</p> <p>Myocet ne doit pas être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée ni injecté en bolus.</p> <p>Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.</p> |
| <p>4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Dépression médullaire Un traitement par Myocet provoque une dépression médullaire. Myocet ne doit pas être administré à des personnes présentant un taux de polynucléaires neutrophiles (TPN) inférieur à 1 500 cellules/μl ou une numération plaquettaire inférieure à 100 000/μl avant le prochain cycle. Une surveillance hématologique attentive (portant sur la numération des globules blancs, des plaquettes et de l'hémoglobine) doit être effectuée pendant le traitement par Myocet.</p> <p>[...]</p> <p>Toxicité cardiaque La doxorubicine et d'autres anthracyclines peuvent entraîner une toxicité cardiaque. Les risques de toxicité augmentent avec des doses cumulées croissantes de ces médicaments et sont supérieurs chez les sujets ayant des antécédents de myocardiopathie, d'irradiation médiastinale ou de cardiopathie préexistante.</p> <p>Les analyses de la cardiotoxicité dans les essais cliniques indiquent une réduction statistiquement significative des événements cardiaques chez les patientes traitées par Myocet, par comparaison avec les patientes traitées avec la doxorubicine conventionnelle pour une dose identique en mg.</p> | <p>4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Dépression médullaire</u> Un traitement par Myocet provoque une myélo-suppression. Myocet ne doit pas être administré à des personnes présentant un nombre de polynucléaires neutrophiles (PN) inférieur à 1 500 PN/μL et/ou une numération plaquettaire inférieure à 100 000/μL avant le prochain cycle. Une surveillance hématologique attentive (portant sur la numération des globules blancs, des plaquettes et de l'hémoglobine) doit être effectuée pendant le traitement par Myocet.</p> <p>Une méta-analyse a montré une baisse statistiquement significative des neutropénies de grade 4 (RR = 0,82, p = 0,005) chez des patients traités par Myocet par rapport à ceux traités par doxorubicine conventionnelle. Cependant, aucune différence significative n'a été identifiée pour les cas d'anémie, de thrombocytopénie et d'épisodes de neutropénie fébrile.</p> <p>[...]</p> <p><u>Toxicité cardiaque</u> La doxorubicine et d'autres anthracyclines peuvent entraîner une toxicité cardiaque. Les risques de toxicité augmentent avec des doses cumulées croissantes de ces médicaments et sont supérieurs chez les sujets ayant des antécédents de cardiomyopathie, d'irradiation médiastinale ou de cardiopathie préexistante.</p> <p>Les analyses de la cardiotoxicité dans les essais cliniques indiquent une réduction statistiquement significative des événements cardiaques chez les patients traités par Myocet, par comparaison avec les patients traités avec la doxorubicine conventionnelle pour une dose identique en mg. Une</p> |

| | |
|---|---|
| <p>La signification clinique de ces résultats est actuellement incertaine.</p> <p>[...]</p> <p>Il n'y a pas eu d'essai d'administration de Myocet chez des patientes ayant un antécédent de maladie cardio-vasculaire, par exemple d'infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois avant le traitement. Une attention particulière doit donc être apportée aux patientes dont la fonction cardiaque est altérée et la dose totale de Myocet doit également prendre en compte les traitements précédents ou concomitants à base d'autres composés cardiotoxiques, dont les anthracyclines et les anthraquinones.</p> <p>[...]</p> <p>En outre, toutes les patientes recevant Myocet doivent systématiquement faire l'objet d'une surveillance ECG. Des modifications transitoires de l'ECG, comme l'aplatissement des ondes T, la dépression des segments ST et les arythmies bénignes, ne sont pas considérées comme des indications formelles pour l'arrêt du traitement par Myocet.</p> <p>Une insuffisance cardiaque congestive due à une myocardiopathie peut se produire soudainement et peut également être observée après interruption du traitement.</p> <p>Réactions au point d'injection</p> <p>Myocet doit être considéré comme un agent irritant et des précautions doivent être prises pour éviter une extravasation sanguine. Si une extravasation se produit, la perfusion doit être immédiatement arrêtée. De la glace peut être appliquée sur la zone affectée pendant 30 minutes environ. Par la suite, la perfusion de Myocet doit être recommencée dans une autre veine que celle dans laquelle l'extravasation s'est produite. Il convient de noter que Myocet peut être administré dans une veine centrale ou périphérique. Dans le programme clinique,</p> | <p>méta-analyse a montré une baisse statistiquement significative à la fois des cas d'insuffisance cardiaque clinique (RR = 0,20, p = 0,02) et d'insuffisance cardiaque clinique et infraclinique combinées (RR = 0,38, p < 0,0001) chez les patients traités par Myocet par rapport à ceux traités par doxorubicine conventionnelle. La réduction du risque de cardiotoxicité a aussi été montrée dans une analyse rétrospective chez des patients ayant antérieurement reçus une doxorubicine en adjuvant (test du log-rank p = 0,001, Hazard Ratio (ou risque relatif) = 5,42).</p> <p>[...]</p> <p>Il n'y a pas eu d'essai d'administration de Myocet chez des patients ayant un antécédent de maladie cardio-vasculaire, par exemple d'infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois avant le traitement. Une attention particulière doit donc être apportée aux patients dont la fonction cardiaque est altérée. La fonction cardiaque des patients traités par l'association Myocet/trastuzumab doit être correctement surveillée, comme décrit ci-dessous. La dose totale de Myocet doit également prendre en compte les traitements précédents ou concomitants, tels ceux comprenant des cardiotoxiques, dont les anthracyclines et les anthraquinones.</p> <p>[...]</p> <p>En outre, tous les patients recevant Myocet doivent systématiquement faire l'objet d'une surveillance ECG. Des modifications transitoires de l'ECG, comme l'aplatissement des ondes T, la dépression des segments ST et les arythmies bénignes, ne sont pas considérées comme des indications formelles pour l'arrêt du traitement par Myocet. Cependant, la réduction du complexe QRS est considérée comme étant un meilleur indicateur de la toxicité cardiaque.</p> <p>Une insuffisance cardiaque congestive due à une cardiomyopathie peut se produire soudainement et peut également être observée après interruption du traitement.</p> <p><u>Affections gastro-intestinales</u></p> <p>Une méta-analyse a montré une baisse statistiquement significative des nausées/vomissements de grade ≥ 3 (RR = 0,65, p=0,04) et de diarrhées de grade ≥ 3 (RR = 0,33, p=0,03) chez les patients traités par Myocet par rapport à ceux traités par doxorubicine conventionnelle.</p> <p><u>Réactions au point d'injection</u></p> <p>Myocet doit être considéré comme un agent irritant et des précautions doivent être prises pour éviter une extravasation sanguine. Si une extravasation se produit, la perfusion doit être immédiatement arrêtée. De la glace peut être appliquée sur la zone affectée pendant 30 minutes environ. Par la suite, la perfusion de Myocet doit être réalisée dans une autre veine que celle dans laquelle s'est produite l'extravasation. Il convient de noter que Myocet peut être administré dans une veine centrale ou périphérique. Dans les essais cliniques, il s'est produit neuf cas</p> |
|---|---|

| | |
|---|--|
| <p>neuf cas d'extravasation accidentelle de Myocet, dont aucun n'a été associé à une ulcération, une nécrose ou une lésion cutanée sévère.</p> <p>Réactions associées à la perfusion</p> <p>Des réactions aiguës occasionnelles associées à des perfusions liposomales rapides ont été observées. Les symptômes signalés comprennent rougeurs, dyspnée, fièvre, oedème facial, céphalées, douleurs lombaires, frissons, constrictions thoraciques et pharyngées et/ou hypotension. Ces phénomènes aigus peuvent être évités par l'emploi d'une durée de perfusion de 1 heure.</p> <p>Autres</p> <p>Voir dans la section 4.5 les précautions relatives à l'emploi de Myocet avec d'autres médicaments. L'efficacité et la tolérance de Myocet dans le traitement adjuvant du cancer du sein n'ont pas été déterminées. L'importance des différences apparentes dans la distribution tissulaire entre Myocet et la doxorubicine conventionnelle n'a pas été explicitée en ce qui concerne l'efficacité antitumorale à long terme.</p> | <p>d'extravasation accidentelle de Myocet, dont aucun n'a été associé à une ulcération, une nécrose ou une lésion cutanée sévère.</p> <p><u>Réactions associées à la perfusion</u></p> <p>Lors d'une perfusion rapide, des réactions aiguës ont été observées. Les symptômes signalés comprennent rougeurs, dyspnée, fièvre, œdème facial, céphalées, douleurs lombaires, frissons, oppressions thoraciques et pharyngées et/ou hypotension. Ces phénomènes aigus peuvent être évités grâce à une durée de perfusion de 1 heure.</p> <p><u>Autres</u></p> <p>Voir dans la rubrique 4.5 les précautions relatives à l'emploi de Myocet avec d'autres médicaments.</p> <p>Comme pour d'autres anthracyclines et médicaments à base de doxorubicine, des dermatites radio-induites peuvent se produire dans des zones antérieurement irradiées.</p> <p>L'efficacité et la sécurité de Myocet dans le traitement adjuvant du cancer du sein n'ont pas été déterminées. L'importance des différences dans la distribution tissulaire entre Myocet et la doxorubicine conventionnelle n'a pas été explicitée en ce qui concerne l'efficacité antitumorale à long terme.</p> |
| <p>4.6 Grossesse et allaitements</p> <p>En raison des propriétés cytotoxiques, mutagènes et embryotoxiques connues de la doxorubicine, Myocet ne doit pas être administré au cours de la grossesse ou ne doit être utilisé qu'en cas de nécessité clairement établie. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace au cours du traitement avec Myocet et au cours des 6 mois suivant l'interruption du traitement. Les femmes prenant Myocet ne doivent pas allaiter.</p> | <p>4.6 Grossesse et allaitements</p> <p><u>Femmes en âge de procréer</u></p> <p>Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Myocet et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>En raison des propriétés cytotoxiques, mutagènes et tératogènes connues de la doxorubicine, Myocet ne doit être utilisé qu'en cas de nécessité clairement établie.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Les femmes prenant Myocet ne doivent pas allaiter.</p> |
| <p>4.8 Effets indésirables</p> <p>La base de données de tolérance contient les données de 716 patientes traitées par Myocet. Les données des tableaux 1 et 2 sont fondées sur l'expérience de 323 patientes souffrant d'un cancer métastatique du sein, dans trois essais randomisés de phase III sur Myocet en monothérapie et en association avec la cyclophosphamide (CPA). Les cycles de traitement étaient toutes les trois semaines pour chaque essai et le FSC-G a été utilisé dans 38 à 56 % des cycles.</p> <p style="text-align: center;">Tableau 1</p> | <p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Au cours des études cliniques, les effets secondaires les plus fréquemment rapportés ont été : nausées/vomissements (73%), leucopénie (70%), alopecie (66%), neutropénie (46%), asthénie/fatigue (46%), stomatite/inflammation des muqueuses (42%), thrombocytopénie (31%) et anémie (30%).</p> <p>Les effets secondaires suivants ont été rapportés avec Myocet au cours des essais cliniques et</p> |

| Effets indésirables hématologiques^c | | | |
|---|---|---|---|
| | Myocet/CPA (60/600 mg/m ²) (n = 142) ^a % | Myocet/CPA (75/600 mg/m ²) (n = 76) ^b % | Myocet (75 mg/m ²) (n = 105) % |
| 1.1.1. Neutropénie <2 000/μl | 96 | 100 | 87 |
| 1.1.2. <500/μl | 64 | 87 | 50 |
| <500/μl pendant >7 jours | 4 | 25 | 0 |
| 1.1.3. Thrombocytopénie <100 000/μl | 54 | 54 | 83 |
| 1.1.4. <20 000/μl | 4 | 4 | 13 |
| 1.1.5. Anémie <11 g/dl | 88 | 96 | 85 |
| <8 g/dl | 23 | 25 | 22 |
| 1.1.6. Infection Tous niveaux | 53 | 22 | 36 |
| Niveau >3 | 14 | 7 | 5 |
| 1.1.7. Fièvre neutropénique | | | |
| 1.1.8. TPN <500 & fièvre >38°C | 10 | 8 | 14 |
| TPN <500 & fièvre >38°C avec antibiotiques IV et/ou hospitalisation | 9 | 5 | 14 |

a D'une étude contrôlée contre la doxorubicine

b D'une étude contrôlée contre l'épirubicine

c Toutes étiologies confondues

Tableau 2

Effets indésirables non hématologiques^c

| | Myocet/CPA (60/600 mg/m ²) (n = 142) ^a % | Myocet/CPA (75/600 mg/m ²) (n = 76) ^b % | Myocet (75 mg/m ²) (n = 105) % |
|---------------------------------|--|---|---|
| 1.1.9. Nausées/ Vomissements | | | |

depuis sa commercialisation. Les effets secondaires sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de systèmes d'organes et par fréquence (les fréquences sont définies comme : très fréquent ≥1/10, fréquent ≥1/100, <1/10, peu fréquent ≥1/1 000, <1/100) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)).

| | Tous grades | Grades ≥ 3 |
|--|--------------------|------------------------|
| Infections et infestations | | |
| Neutropénie fébrile | Très fréquent | Très fréquent |
| Infections | Très fréquent | Fréquent |
| Zona | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Septicémie | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Injection au point d'injection | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | |
| Neutropénie | Très fréquent | Très fréquent |
| Thrombocytopénie | Très fréquent | Très fréquent |
| Anémie | Très fréquent | Très fréquent |
| Leucopénie | Très fréquent | Très fréquent |
| Lymphopénie | Fréquent | Fréquent |
| Pancytopénie | Fréquent | Peu fréquent |
| Septicémie neutropénique | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Purpura | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Affections du métabolisme et de la nutrition | | |
| Anorexie | Très fréquent | Très fréquent |
| Déshydratation | Fréquent | Très fréquent |
| Hypokaliémie | Fréquent | Peu fréquent |
| Hyperglycémie | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Affections psychiatriques | | |
| Agitation | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
| Affections du système nerveux | | |
| Insomnie | Fréquent | Peu fréquent |
| Anomalies de la démarche | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Dysphonie | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
| Somnolence | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
| Affections cardiaques | | |
| Arythmie | Fréquent | Peu fréquent |
| Cardiomyopathie | Fréquent | Fréquent |

| | | | |
|--|----|----|----|
| Tous niveaux | 80 | 84 | 90 |
| Niveau >3 | 13 | 13 | 13 |
| 1.1.10. Stomatite/ Inflammation de muqueuse | | | |
| Tous niveaux | 40 | 36 | 56 |
| Niveau >3 | 4 | 7 | 9 |
| 1.1.11. Fatigue/ Malaise/ Asthénie | | | |
| Tous niveaux | 42 | 33 | 70 |
| Niveau >3 | 6 | 0 | 14 |
| 1.1.12. Diarrhée | | | |
| Tous niveaux | 28 | 21 | 26 |
| Niveau >3 | 3 | 4 | 4 |
| 1.1.13. Cutané | | | |
| Tous niveaux | 11 | 4 | 46 |
| Niveau >3 | 0 | 0 | 1 |
| 1.1.14. Toxicité au point d'injection | | | |
| Tous niveaux | 5 | 4 | 15 |
| Niveau >3 | 1 | 0 | 0 |
| 1.1.15. Alopécie prononcée | 91 | 82 | 84 |

a D'une étude contrôlée contre la doxorubicine

b D'une étude contrôlée contre l'épirubicine

c Toutes étiologies confondues

Les réactions indésirables suivantes de niveau 3/4 ayant une incidence <5 % ont également été observées (en utilisant la base de données de 16 études cliniques chez 647 patientes ayant des tumeurs solides). Les patientes atteintes du SIDA ayant un sarcome de Kaposi n'ont pas été prises en compte.

Incidence inférieure à 5 % (Niveau 3 ou 4, éventuellement, probablement ou certainement lié) :

Corps entier : fièvre, frissons, bouffées de chaleur, douleur, céphalées, étourdissements, déshydratation, perte de poids, septicémie

Système cardio-vasculaire : arythmie, douleur thoracique, hypotension, épanchement péricardique

Système gastro-intestinal : constipation, ulcère gastrique, augmentation des transaminases

| | | |
|---|---------------|------------------------|
| Insuffisance cardiaque congestive | Fréquent | Fréquent |
| Épanchement péricardique | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Affections vasculaires | | |
| Bouffées de chaleur | Fréquent | Peu fréquent |
| Hypotension | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | |
| Douleurs thoraciques | Fréquent | Peu fréquent |
| Dyspnée | Fréquent | Peu fréquent |
| Epistaxis | Fréquent | Peu fréquent |
| Hémoptysie | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
| Pharyngite | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
| Épanchement pleural | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Pneumopathie inflammatoire | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Affections gastro-intestinales | | |
| Nausées/vomissements | Très fréquent | Très fréquent |
| Stomatite/inflammation des muqueuses | Très fréquent | Fréquent |
| Diarrhée | Très fréquent | Fréquent |
| Constipation | Fréquent | Peu fréquent |
| Oesophagite | Fréquent | Peu fréquent |
| Ulcère gastrique | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Affections hépatobiliaires | | |
| Augmentation des transaminases hépatiques | Fréquent | Peu fréquent |
| Augmentation des phosphatases alcalines | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Ictère | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Augmentation de la bilirubine sérique | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | |
| Alopécie | Très fréquent | Fréquent |
| Rash | Fréquent | Fréquence indéterminée |

| | | | |
|--|---|------------------------|------------------------|
| <p>hépatiques, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation de la bilirubine sérique, jaunisse</p> <p><i>Système hématologique</i> : purpura, lymphopénie</p> <p><i>Système métabolique/nutritionnel</i> : hypokaliémie, hyperglycémie</p> <p><i>Système musculo-squelettique</i> : douleurs lombaires, faiblesse des muscles, myalgie</p> <p><i>Système nerveux</i> : démarche anormale, dysphonie</p> <p><i>Psychiatrie</i> : anorexie, insomnie, agitation, somnolence</p> <p><i>Système respiratoire</i> : dyspnée, pharyngite, épistaxis, pneumopathie inflammatoire, hémoptysie</p> <p><i>Peau et phanères</i> : affection des ongles, réaction au point d'injection, infection du point d'injection, prurit, folliculite, zona</p> <p><i>Système urogénital</i> : oligurie, cystite hémorragique</p> | Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire | Fréquence indéterminée | Fréquence indéterminée |
| | Affection des ongles | Fréquent | Peu fréquent |
| | Prurit | Peu fréquent | Peu fréquent |
| | Folliculite | Peu fréquent | Peu fréquent |
| | Peau sèche | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
| | Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses | | |
| | Douleur dorsale | Fréquent | Peu fréquent |
| | Myalgie | Fréquent | Peu fréquent |
| | Faiblesse musculaire | Peu fréquent | Peu fréquent |
| | Affections du rein et des voies urinaires | | |
| | Cystite hémorragique | Peu fréquent | Peu fréquent |
| | Oligurie | Peu fréquent | Peu fréquent |
| | Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | |
| | Asthénie/Fatigue | Très fréquent | Fréquent |
| | Fièvre | Très fréquent | Fréquent |
| | Douleur | Très fréquent | Fréquent |
| | Frissons | Très fréquent | Peu fréquent |
| | Etourdissements | Fréquent | Peu fréquent |
| | Céphalées | Fréquent | Peu fréquent |
| | Perte de poids | Fréquent | Peu fréquent |
| | Réaction au point d'injection | Peu fréquent | Peu fréquent |
| | Malaise | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
| | <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>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 – voir Annexe V.</p> | | |
| 4.9 Surdosage | 4.9 Surdosage | | |
| Un surdosage important de Myocet aggravera les effets indésirables toxiques. Le traitement du surdosage aigu doit être orienté vers des soins de soutien pour la toxicité prévue et peut inclure une hospitalisation, des antibiotiques, des transfusions de plaquettes et de granulocytes et un traitement symptomatique de l'inflammation de la muqueuse. | Un surdosage aigu de Myocet peut aggraver les effets indésirables toxiques. Le traitement du surdosage aigu doit viser à traiter symptomatiquement les toxicités attendues et peut inclure une hospitalisation, des antibiotiques, des transfusions de plaquettes et de leucocytes et un traitement symptomatique de la mucite. | | |