

INDICATION AMM

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR - Product_Information/human/000297/WC500031811.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000297/WC500031811.pdf)

- **Cancer du sein métastatique de la femme adulte en première ligne, en association au cyclophosphamide**

Date AMM : ■ 13/07/2000

Avis de la CT ■ 05/09/2001 ; 07/03/2018

Agrément aux collectivités ■ 26/10/2001 ; 06/02/2009 ; 04/06/2009 ; 07/03/2014

Liste en sus ■ 10/05/2005

Avis du 05/09/2001 :

SMR important. Traitement à visée curative. Rapport efficacité/effets indésirables important. Médicament de première intention. Il existe des alternatives médicamenteuses

ASMR V en termes d'efficacité **par rapport à l'épirubicine** (Farmorubicine®).

ASMR III modeste en termes de réduction des effets indésirables cardiaques **par rapport aux spécialités à base de doxorubicine**.

Pertinence scientifique: *Harris L 2002 ; Batist G et Batist G, Ramakrishnan 2001; Chan 2004.*

Avis du 07/03/2018 : **SMR insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. L'association MYOCET®+ cyclophosphamide **n'a plus de place** en première ligne de la stratégie thérapeutique du sein métastatique, compte tenu de :

- la **modification de la stratégie thérapeutique de 1^{ère} ligne** du cancer du sein métastatique (fonction de l'expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2),
- 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.

SITUATIONS CLINIQUES NON ACCEPTABLES ET/OU CONTRE INDIQUEES

- **Cancers du sein en association avec trastuzumab (Herceptin®)**

Situation Non Acceptable ■ RBU K sein 06/2011

Pertinence scientifique :

Compte tenu de l'**incidence élevée d'insuffisance cardiaque** de l'association anthracycline-Herceptin® (trastuzumab) dans l'étude princeps et mentionnée également dans différentes revues générales, et de l'**absence de résultats convaincants** sur l'inexistence d'une cardiotoxicité pour l'association **Herceptin® et anthracyclines** (y compris celles réputées moins cardiotoxiques comme l'épirubicine et les anthracyclines liposomales).

Slamon DJ 2001; Ewer SM 2008; McKeage K 2002; Rayson D 2008.

A noter une publication en 2014 / Cancers du sein métastatiques HER2+ en 1^{ère} ligne, en association avec trastuzumab et paclitaxel : essai randomisé de phase 3 comparant Myocet® (M) (50mg/m² toutes les 3 semaines pendant 6 cycles) avec trastuzumab (T) (4mg/kg en dose de charge, suivi de doses de 2mg/kg hebdomadaire) et paclitaxel (P) (80mg/m² hebdomadaire) chez 181 patientes versus trastuzumab avec paclitaxel aux mêmes posologies jusqu'à

progression ou toxicité chez 183 patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2+. Le principal critère d'efficacité était la survie sans progression (PFS). Chez les patientes avec des tumeurs à récepteurs d'œstrogènes (RE) et récepteurs de progestérone (RP) négatifs, le PFS était de 20,7 et 14 mois, respectivement. La médiane de survie était de 33,6 et 28,9 mois avec MTP et TP, respectivement. Dans les tumeurs RE- et PR-, la médiane de survie est de 38.2 and 27.9 mois respectivement. La fréquence des effets indésirables était plus élevée avec MTP, mais il n'y avait pas de différence significative concernant la cardiotoxicité dans les 2 bras. Cette étude n'a pas montré d'amélioration clinique significative avec l'addition de Myocet à l'association TP. *Baselga J 2014*

Références bibliographiques

Baselga J , Manikhas A, Cortés 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 Mar;25(3):592-8.

Batist G. Improving the therapeutic index when using Myocet in the treatment of metastatic breast cancer. *The breast* 2001; supplement 2:16-21.

Batist G, Ramakrishnan G, Rao C et al. Cardiotoxicité réduite et efficacité antitumorale préservée de l'association doxorubicine liposomale encapsulée et cyclophosphamide versus doxorubicine conventionnelle et cyclophosphamide dans une étude clinique randomisée multicentrique dans le cancer du sein métastatique. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19: 1444-1454.

Chan S, Davidson N, Juozaityte E et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 2004; 15: 1527-1534.

Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf.* 2008; 31(6):459-67 .

Harris L, Batist G, Belt R et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomised multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2002 ; 94(1):25-36

McKeage K, Perry CM. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs.* 2002; 62(1):209-43

Rayson D, Richel D, Chia S et al, Anthracycline-trastuzumab regimens for HER2/neu-overexpressing breast cancer: current experience and future strategies, *Ann Oncol*, 2008 Sep;19(9):1530-9.

Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001 Mar 15;344(11):783-92