

**CAELYX® (doxorubicine liposomale) et MYOCET® (doxorubicine liposomale pegylée)**

(112 cas en indications hors référentiels **2017**, soit 1,8 % de toutes les indications hors référentiels de toutes les spécialités confondues)

**INDICATIONS HORS REFERENTIELS (Hors AMM, RTU et PTT)**

Toute prescription dans une indication hors référentiel doit être justifiée et documentée dans le dossier patient

**112 cas au total, dont 4 indications majeures identifiées hors référentiel (1 pour Myocet®, 3 pour Caelyx®) représentant 84 % des indications hors référentiels des 2 spécialités (Source données CAQES 2017)**

*Pour information le taux de prescription global en indications hors référentiel pour la DCI concernée est de 12 % (données OPALE)*

Méthodologie utilisée :

A partir des données extraites des rapports CAQES renseignés par les différents établissements de l'AP-HP, les indications les plus fréquentes (plus de 10 cas sur l'ensemble de l'AP-HP) hors référentiels (hors AMM, PTT et RTU) ont été identifiées. Pour chaque indication, une recherche et une analyse bibliographique du niveau de preuve a été réalisée avec utilisation du grade HAS (de la publication) et d'autre part, l'émission d'un avis COMEDIMS après avis et consultations des référents Juste Prescription des PUI et d'experts médecins spécialistes des indications concernées. Un document de synthèse sous forme de tableau résume l'ensemble de ces données avec en fin de document, la bibliographie citée.

**Comparaison nb cas indications hors référentiel 2017/2016**

	<b>2017</b>	2016
Nb cas toutes spécialités confondues	<b>6199</b>	5468
<b><u>Nb cas pour les 2 spécialités de doxorubicine liposomale</u></b>	<b><u>112 (1,8%)</u></b>	<b><u>135 (2,4%)</u></b>
- <b><u>Myocet®</u></b>	<b><u>33</u></b>	<b><u>19</u></b>
- <b><u>Caelyx®</u></b>	<b><u>79</u></b>	<b><u>116</u></b>

**Cotation des indications** selon la HAS] 4 niveaux de preuve 1 2 3 et 4 pour 3 grades A B et C ;

**Grade A** : preuve scientifiquement établie (méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, études de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, analyse médico-économique de décision fondée sur des études bien menées) NIVEAU DE PREUVE 1;

**Grade B** : présomption scientifique (études de niveau de preuves intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ; NIVEAU DE PREUVE 2

**Grade C** : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : cas témoin NIVEAU DE PREUVE 3 ; séries de cas, consensus d'experts NIVEAU DE PREUVE 4

**Libellé des avis COMEDIMS**

<b>SIGLE</b>	<b>AVIS COMEDIMS</b>	<b>Définition</b>
<b>V</b>	Indication validée	Niveau de preuve suffisant (indication II Juste Prescription) : démonstration acquise d'un rapport bénéfice-risque favorable
<b>SAS</b>	Sursis à statuer	Avis non encore émis en attente de la publication d'autres études, d'avis d'experts spécialistes et collégiales concernées ou de conclusions de groupes experts dédiés
<b>NRC</b>	Non recommandé	Ne pas prescrire (indications III Juste Prescription) pour inefficacité, bénéfice risque défavorable, non supériorité aux autres alternatives existantes, absence d'études publiées

IdD	Insuffisance de données	Niveau de preuve encore faible avec seulement présomption de bénéfique (indications IV Juste Prescription)
-----	-------------------------	--

1. **TABLEAU SYNTHÈSE NIVEAUX DE PREUVE BIBLIOGRAPHIQUE DES INDICATIONS IDENTIFIÉES EN 2017**

## **CAELYX® doxorubicine liposomale pegylée**

Indications rencontrées dans 10 cas au moins	Proposition Avis COMEDIMS	Grade HAS	Références bibliographiques Nom auteur, année (type de document)	Commentaires et/ou informations complémentaires (indication présente ou proche justificatif JP OMEDIT IdF, ...)	Nb cas AP-HP 2017/2016/	Prix moyen traitement (en € pour 70 kg) posologie
Cancer endomètre En 1 <sup>ère</sup> , 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> ligne	IdD	C	<b>Pignata 2007</b> Une étude multicentrique de phase II en première ligne de chimiothérapie sur 42 cas de carcinomes avancé ou récidivant a montré avec un traitement associé au carboplatine, une réponse complète dans 7% des cas et une réponse partielle dans 52% des cas, avec un taux de réponse global de 59,5%. Ont été notées des neutropénies de grade 3/4 dans 33%/14% et des thrombopénies de grade 3/4 dans 12% des cas.	<i>Indication IV référentiel OMEDIT Ile de France : Cancer de l'endomètre</i>	10/5	7300 € 40 mg/m <sup>2</sup> à J1 toutes les 4 semaines jusqu'à 6 cycles.
		C	<b>Pectasides 2008</b> Une étude rétrospective multicentrique sur 29 cas de carcinosarcome avancé ou récidivant en 1 <sup>ère</sup> ligne a montré en association avec le paclitaxel et le carboplatine, une réponse complète dans 34% des cas et une réponse partielle dans 28% des cas avec une survie globale			4560 à 6550 € 25 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines pendant 6 à 8 cycles.

		C	<p>moyenne de 16,4 mois. La toxicité était modérée exceptée en ce qui concerne la myélotoxicité et la thrombocytopenie de grade 3/4 dans 31% des cas. 10% des patients ont développé une neuropathie sensorielle de grade 3.</p> <p><b>Du Bois 2007</b>  <b>Une étude prospective multicentrique non randomisée de phase II a montré sur 31 cas en 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne en association avec le carboplatine, un taux de réponse globale de 44%, une survie sans progression moyenne de 9,5 mois et une survie globale moyenne de 21,4 mois. Les toxicités hématologiques de grade 3/4 étaient de 8% pour l'anémie et de 14% pour la thrombopénie, de 24% pour une neutropénie. La fatigue de grade 3/4 était rencontrée dans 14% des cas.</b></p>			<p><b>7300 €</b>  40 mg/m<sup>2</sup>  tous les 28 jours jusqu'à 6 cycles</p>
<p><b>Lymphome de Hodgkin (LH) et Lymphomes non hodkiniens (LNH) (lymphomes B à grande cellule,..) en rechute ou réfractaire en association avec chimiothérapie (protocoles GVD ou GVD-brentuximab,, CHOP, R-CHOP, MOPP ,...)</b></p>	<p><b>IdD</b></p>	C	<p><b><u>LH et LNH</u></b></p> <p><b>Bai 2013</b>  <b>Une étude rétrospective sur 35 cas en deuxième ligne de LH et LNH réfractaire ou en rechute agressif sous protocole GVD a montré un taux de réponse objective de 48,6% avec un taux de rémission complète de 31,4%. Ce taux était plus élevé (p=0,023) pour les patients à LH (80%) que pour les patients à LNH (36%). Le taux de survie sans progression était de 5 mois et celui de la survie globale de 36 mois. Le taux de survie estimé à 5 ans était de 44,6%.</b></p>	<p><i>Indication IV (RBU cancers hématologiques 2011) :  Lymphome non hodgkinien et hodgkinien chez des patients ayant déjà reçu des anthracyclines</i></p>	<p><b>33/30</b></p>	<p><b>760 à 3650 €</b>  20 mg / m<sup>2</sup> à J1 toutes les 2 semaines sur 2 cycles en moyenne (pour les patients non éligibles à la greffe autologue au moins 6 cycles)</p>

		<u>LNH</u>			
	C	<p><b>Oki 2015</b>            Une étude ouverte multicentrique à un seul bras de phase II sur 79 cas en première ligne de sujets âgés avec facteurs de risque cardiaques atteints de lymphomes B à grandes cellules (stade II à IV) sous protocole R-CHOP a montré <u>par analyse en intention de traiter</u> un taux de réponse global de 86% et un taux de réponse complète de 78%. Les effets indésirables cardiaques de grade supérieur ou égal à 3 ont été notés sur 4% des patients. <u>Le taux de survie estimé à 5 ans sans évènements</u> était de 52% et celui de la survie globale à 70%.</p>			<p><b>7300 à 9700 €</b>            40 mg/m<sup>2</sup>            (pouvant aller jusqu'à 90 mg maximum)            sur 1 heure à J1 toutes les 3 semaines sur 6 à 8 cycles.</p>
	C	<p><b>Schmitt 2012</b>            Une étude rétrospective sur 21 cas avec facteurs de risque cardiaque de LNH (majoritairement lymphome B à grandes cellules) en 1<sup>ère</sup> ligne (16 cas) et 2<sup>ème</sup> ligne, sous protocole CHOP a montré un <u>taux de réponse global de 85 % et un taux de réponse complète de 40%</u>. La survie sans évènement à 2 ans et la survie globale étaient de 58%. Un cas de décès cardiaque aigu est survenu, aucune détérioration myocardique ne survenant sur les 20 autres patients. <b>25% des patients ont développé un syndrome pied main</b> en particulier quand les doses dépassaient les 15 mg/m<sup>2</sup> par semaine cédant à l'arrêt du traitement.</p>			<p><b>1820 €</b>            15 mg/m<sup>2</sup> par semaine sur 4 cycles en moyenne</p>

		<u>LH</u>		
	C	<p><b>Bartlett 2007</b>            Une étude sur 91 cas en rechute de lymphome de Hodgkin en 2<sup>ème</sup> ligne sous protocole GVD en sauvetage a montré <u>un taux de réponse globale de 70% avec 19% de rémission complète. Le taux de survie sans évènement à 4 ans était de 52% chez les patients naïfs en ce qui concerne la transplantation et de 10% chez ceux en échec de transplantation préalable.</u>            La toxicité limitante quant à la posologie était la mucite pour les patients naïfs quant à la transplantation et la neutropénie fébrile pour ceux en échec préalable de transplantation.</p>		<p><b>1220 € à 5470 €</b>            15 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8 tous les 21 jours pour les patients naïfs quant à la transplantation et 10mg/m<sup>2</sup> chez les patients en échec de greffe            Entre 2 à 6 cycles.</p>
	C	<p><b>Michallet 2015</b>            Une étude rétrospective sur 11 cas de LH en rechute ou réfractaire en 3<sup>ème</sup> ligne sous protocole GVD+ brentuximab a montré <u>un taux de réponse globale de 100% avec 72,5% de réponse complète et 3 réponses partielles. Sur un suivi moyen de 8,4 mois, la survie sans progression était de 11,2 mois et la survie globale à 12 mois estimée à 60%.</u></p>		<p><b>1370 €</b>            15 mg/m<sup>2</sup> à J1 tous les 21 jours sur une moyenne de 3 cycles</p>
	C	<p><b>Clozel 2013</b>            Une étude rétrospective monocentrique française sur 47 cas de LH en rechute ou résistant en 2<sup>ème</sup> ligne a étudié le traitement en monothérapie (23 cas) après chimiothérapie à haute dose ou en association à un protocole chimiothérapeutique</p>		<p><b>4870 à 17330 €</b>            60 mg à 40 mg tous les 21 jours pour un minimum de 4 cycles</p>

			<p><b>type MOPP, GVD ou autre (24 cas).</b> Il n'y a pas eu de toxicité cardiaque. <u>La survie à 5 ans était de 35%. Après 4 cycles, le taux de survie globale était de 72% (rémission complète 51%). 28% des patients avaient une durée de réponse plus longue que 2 ans.</u></p>		<p><i>jusqu'à un maximum de 8 cycles</i></p>
<p><b>Lymphome cutané T (mycosis fongoïde, syndrome de Sezary, type LAI , ..... ) en 1<sup>ère</sup> ligne ou en rechute ou en palliatif en monothérapie</b></p>	<p><b>IdD</b></p>	<p><b>C</b></p>	<p><b>Pulini 2007</b>  <b>Une étude prospective de phase II sur 19 cas de lymphomes T cutanés primaires avancés, en rechute ou réfractaire</b> a montré <u>un taux global de réponse de 84,2% et de réponse complète de 42,1%. Il n'y avait pas de différence entre les grades I-IIA et IIB-IV. La toxicité de grade III/IV était de 11%. Après un suivi maximum de 46 mois, la survie moyenne globale était de 34 mois, la survie sans évènement de 18 mois et la survie sans progression de 19 mois. Les taux correspondants étaient de 44%, 30% et 37%.</u></p>	<p>22/30</p>	<p><b>610 à 3650 €</b>  <i>20 mg/ m<sup>2</sup> toutes les 4 semaines avec au moins un cycle (moyenne de 6 cycles)</i></p> <p><b>6080 €</b>  <i>20 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J15 tous les 28 jours sur une moyenne de 5 cycles.</i></p> <p><b>2430 à 4860 €</b></p>
		<p><b>C</b></p>	<p><b>Dummer 2012</b>  <b>Une étude prospective multicentrique de phase II sur 49 cas de mycosis fongoïde avancé réfractaire ou récidivant de stade IIB, IVA ou IVB après au moins deux lignes de traitement</b> a montré <u>un taux de réponse de 40,8% (6,1% de réponse complète et 24,7% de réponse partielle). Une réduction d'au moins 50% des manifestations cutanées était observée dans 60,5% des cas. Le temps moyen de progression et la durée de réponse moyenne étaient respectivement de 7,4 et 6 mois. Il n'y a pas eu de toxicité de grade 3 à 4 hématologique.</u></p>		

		<p><b>C</b> <b>Wollina 2003</b>  <b>Une étude rétrospective multicentrique sur 34 cas de lymphomes cutanés T divers (dont 30 mycosis fongoïde) en 2<sup>ème</sup> ligne</b> a montré <u>une réponse complète chez 15 patients et une réponse partielle chez 15 patients. Le taux de réponse global était de 88,2%. La survie globale était de 17,8 mois, la survie sans évènement de 12 mois et la survie sans maladie de 13,3 mois. Seuls 6 patients ont eu des effets indésirables de grade 3 ou 4.</u></p>		<p>20 à 40 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 à 4 semaines sur au moins 4 cycles.</p>
		<p><b>C</b> <b>Quereux 2008</b>  <b>Une étude prospective multicentrique sur 25 cas de mycosis fongoïde et syndrome de Sézary (stades II à IV) avancé ou réfractaire en 3<sup>ème</sup> ligne</b> a montré <u>une réponse objective sur 56% des patients (5 réponses complètes et 9 réponses partielles). Le temps de survie global était de 43,7 mois. Pour les patients répondeurs, le temps de survie sans progression était de 5 mois. Les lymphomes epidermotropiques transformés répondaient moins bien que les syndromes de Sézary (50% vs 60%).</u></p>		<p>4860 à 9720 €  40 mg/m<sup>2</sup> toutes les 4 semaines entre 4 et 8 cycles.</p>
		<p><b>C</b> <b>Beylot-Barry 2010</b>  <b>Des recommandations françaises concernant les lymphomes cutanés T citent l'utilisation possible de doxorubicine liposomale en cas d'échappement ou de non réponse aux traitements précédents</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>pour le mycosis fongoïde au stade des tumeurs sans atteinte ganglionnaire histologique spécifique (stade IIb)</u></li> <li>2) <u>Pour les stades III et IV a</u></li> </ol>		



**Légende :** ERC (étude randomisée contrôlée), MA (méta analyse), CE (consensus experts), RS (revue systématique), Grade (niveau de preuve le plus élevé rencontré), prix APHP: coût du traitement selon le schéma posologique de l'étude (sur la base du prix AP-HP à ce jour 1mg= 19 €)

**GVD :** gemcitabine, vinorelbine, doxorubicine

**CHOP :** cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone ; **R-CHOP :** rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine ,vincristine, prednisone

**MOPP :** mechlorethamine , vincristine, procarbazine , prednisone,

## MYOCET® doxorubicine liposomale

Indications rencontrées dans 10 cas au moins	Proposition Avis COMEDIMS	Grade HAS	Références bibliographiques Nom auteur, année (type de document)	Commentaires et/ou informations complémentaires (indication présente ou proche justificatif JP OMEDIT IdF, ...)	Nb cas AP-HP 2017/2016/	Prix moyen traitement (en € pour 70 kg) posologie
Cancer du sein en monothérapie en 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> ligne	IdD	A	Harris 2002 Une étude randomisée multicentrique en première ligne sur 22 cas a comparé la doxorubicine liposomale à la doxorubicine conventionnelle. Le taux de réponse globale était de 26% pour les deux traitements. La durée sans progression était de 2,9 mois vs 3,1 mois. La survie moyenne était de 16 mois vs 20 mois avec une tendance non significative en faveur de la doxorubicine liposomale (p=0,09). La toxicité apparaissait meilleure pour la doxorubicine liposomale même si non statistiquement significative. La cardiotoxicité était de 13% vs 29%.	Indication AMM : cancer du sein métastatique en première ligne en association avec le cyclophosphamide	29/9	2280 € par cycle 75 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines

		<b>C</b>	<b>Bernardi 2010</b> <b>Une étude prospective multicentrique sur 20 patients en 4<sup>ème</sup> ligne a montré une réponse partielle sur 4 patients, une stabilisation dans 4 cas. La durée moyenne du bénéfice était de 2 mois. La survie moyenne globale de 10 mois.</b> La cardiotoxicité était de 25% ce qui nécessite toutefois une surveillance attentive.		<b>9120 €</b> <i>60mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines sur une moyenne de 5 cycles</i>
--	--	----------	--	--	--

**Légende :** ERC (étude randomisée contrôlée), MA (méta analyse), CE (consensus experts), RS (revue systématique), Grade (niveau de preuve le plus élevé rencontré), prix APHP: coût du traitement selon le schéma posologique de l'étude (sur la base du prix AP-HP à ce jour 1mg= 13 €)

## 2. LISTE REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### Cancer de l'endomètre

**Pectasides D et al.** Combination chemotherapy with carboplatin, paclitaxel and pegylated liposomal doxorubicin for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus : Clinical experience of a single institution. **Gynecologic Oncology 2008 ; 110 :299-303**

**Pignata S et al.** A multicenter phase II study of carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first line chemotherapy for patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma : the END-1 study of the MITO ( Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) group. **B J Cancer 2007 ; 96(1) :1639-43**

**Du Bois A et al.** Combination therapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin in gynecologic malignancies : A prospective phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and Kommission Uterus (AGO-K-Ut) . **Gynecologic Oncology 2007 ; 107 :518-25**

### Lymphome de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens

**Bai B et al.** Promising long-term outcome of gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin (GVD) in 14-day schedule as salvage regimen for patients with previously heavily treated Hodgkin's lymphoma and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. **Med Oncol 2013** ; 30(1) :350

**Oki Y et al.** Pegylated liposomal doxorubicin replacing conventional doxorubicin in standard R-CHOP chemotherapy for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma : an open label single arm phase II trial. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015** ; 15(3) : 152-158

**Schmitt C J et al.** Replacement of conventional doxorubicin by pegylated liposomal doxorubicin is a safe and effective alternative in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma patients with cardiac risk factors. **Ann Hematol 2012** ;91(3) : 391-7

**Bartlett N L et al.** Gemcitabine, vinorelbine and pegylated liposomal doxorubicin (GVD) , a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma : CALGB 59804. **Ann Oncol 2007** ;18 (6) :1071-9

**Michallet A S et al.** Sequential combination of gemcitabine, vinorelbine, pegylated liposomal doxorubicin and brentuximab as a bridge regimen to transplant in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. **Haematologica 2015** ; 100 :e269-71

**Clozel T et al.** Pegylated liposomal doxorubicin : an efficient treatment in patients with Hodgkin lymphoma relapsing after high dose therapy and stem cell transplantation. **B J Hematol 2013** ;162 :846-8

### Lymphomes cutanés T

**Pulini S et al.** Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of primary cutaneous T-cell lymphomas. **Haematologica 2007** ; 92(5) : 686-9

**Dummer R et al.** Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monochemotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides : final results from EORTC 21012. **J Clin Oncol 2012** ; 30(33) : 4091-7

**Wollina U et al.** Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. **Cancer 2003** ; 98(5) : 993-1001

**Quereux G et al.** Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sézary syndrome. **Arch Dermatol 2008** ; 144(6) : 727-33

**Beylot-Barry M et al.** Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés. **Ann Dermatol Venereol** 2010 ; 137(10) :611-21

**Cancer du sein**

**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(1) :25-36

**Bernardi D et al.** Non-pegylated liposomal doxorubicin in metastatic breast cancer patients : A valuable therapeutic option requiring caution. **The Breast** 2010 ; 19 :549-50