

Indications AMM

- **Cancer du sein métastatique en monothérapie chez les patients ayant un risque cardiaque augmenté**

AMM européenne	■ Caelyx® : 10/01/2003 ; Zolsketil® : 31/05/2022
Avis de la transparence	■ Caelyx® : 10/12/2003 ; 25/05/2016 ; Zolsketil® : 06/07/2022
Agrément aux collectivités	■ Caelyx® : Inscription d'office ¹ JO 17/05/2001 ; 23/09/2011 ; Zolsketil® : JO 08/10/2022
Liste en sus	■ Caelyx® : JO 10/05/2005 ; 24/02/2015 ; Zolsketil® : JO 08/10/2022

SMR important, ASMR V dans la stratégie de prise en charge du cancer du sein métastatique.

Place dans la stratégie thérapeutique :

- Si cancer d'emblée diagnostiqué au stade métastatique : l'utilisation de la doxorubicine ou de l'épirubicine, en association ou non à un taxane est préférée à celle de la DLP dont l'efficacité est moins bien évaluée. La DLP en monothérapie peut toutefois être un traitement de 1^{ère} intention chez des patients à risque cardiaque (telle que la population gériatrique), bien qu'aucune donnée ne soit disponible pour documenter cette situation.

- Si le cancer du sein a secondairement évolué vers le stade métastatique, la reprise des anthracyclines peut être préconisée mais est généralement réservée en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne de traitement. Dans ce cas, en raison d'un meilleur profil de tolérance cardiaque, la monothérapie par DLP peut être privilégiée par rapport aux autres anthracyclines, en cas d'altération préalable de la fonction ventriculaire (décision de traitement à prendre en RCP car risque de cardiotoxicité élevée).

Pertinence scientifique :

► [Recommandations ESMO dans le cancer du sein.](#)

► [Recommandations EUSOMA/SIOG concernant le traitement du cancer du sein chez le sujet âgé \(05/2021\).](#)

► Etude randomisée (O'Brien et al. 2004), comparative en ouvert chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique non traité au préalable évaluant la non infériorité de la DLP (n=254) vs doxorubicine (n=255). La majorité des patientes (60%) avaient une atteinte viscérale et 30% avaient plus de deux sites métastatiques. Environ 15% des patientes avaient déjà reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines dans le cadre d'un traitement adjuvant. La médiane de survie sans progression (critère principal) n'a pas différé entre les deux groupes : 7,8 mois dans le groupe DLP versus 6,9 mois dans le groupe doxorubicine : HR = 1,00 ; IC_{95%} = [0,82 ; 1,22]. La médiane de survie globale a été de 21 mois dans le groupe DLP et de 22 mois dans le groupe doxorubicine : HR=0,94 IC_{95%} = [0,74 ; 1,19].

L'analyse de la cardiotoxicité dans cette étude reposait sur la comparaison du nombre d'événements cardiaques définis comme toute diminution d'au moins 20% de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) si la FEVG finale restait normale ou comme toute diminution d'au moins 10% de la FEVG si la FEVG finale était anormale. Plus de patientes du groupe doxorubicine (n=48) que de patientes du groupe DLP (n=10) ont eu au moins un événement de cardiotoxicité : HR=3,16 ; IC_{95%} = [1,58 ; 6,31].

► Etude randomisée (Keller et al. 2004), en ouvert, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique réfractaire aux taxanes après un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de chimiothérapie, évaluant la supériorité de la DLP (n=150) vs une chimiothérapie à base de vinorelbine

¹ Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus par spécialité (AMM antérieure à la LFSS 2014)

ou de mitomycine C + vinblastine (n=151 ; choix du traitement du groupe comparateur sur décision de l'investigateur). Environ 64% avaient une atteinte viscérale, et 30% avaient plus de trois sites métastatiques. La majorité des patientes (54%) avaient déjà reçu une ligne de traitement, et 36% deux lignes de traitement. Les autres patientes, avaient reçu plus de 2 lignes de traitement (5%) ou n'avaient pas été prétraités pour leur maladie métastatique (5%) et ne répondaient donc pas aux critères d'inclusion de l'étude. Aucune différence en termes de survie sans progression (critère principal) n'a été mise en évidence entre le groupe DLP (2,9 mois) et le groupe comparateur (2,5 mois) : HR=1,26 IC95% = [0,98 ; 1,62]. Aucune différence significative en termes de médiane de survie globale n'a été observée entre les deux groupes de traitement : 11,0 mois dans le groupe DLP vs 9,0 mois dans le groupe comparateur : HR=1,05 IC95% = [0,82 ; 1,33]. Les résultats issus d'une analyse post-hoc suggèrent que dans le sous-groupe des patientes non préalablement exposées aux anthracyclines (n=44), la médiane de survie sans progression a été plus longue dans le groupe DLP (5,8 mois) que dans le groupe comparateur (2,1 mois) HR=2,40 IC95% = [1,16 ; 4,95].

- **Cancer de l'ovaire à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de 1^{ère} intention à base de platine**

AMM européenne

■ **Caelyx®** : 24/10/2000 ; **Zolsketil®** : 31/05/2022

Mention dans RBU cancers gynécologiques 06/2010 : En monothérapie, la DLP est recommandé dans les cancers de l'ovaire dans le traitement des patientes en rechute, résistantes, voire partiellement sensibles (rechute entre 6 et 12 mois). Chez ces patientes, la dose de 40 mg/m² toutes les 4 semaines, apparaît comme moins toxique que la dose de 50 mg/m² de l'AMM, sans preuve de diminution nette de l'efficacité.

Avis de la transparence

■ **Caelyx®** : 07/03/2001 ; 20/04/2016 ; **Zolsketil®** : 06/07/2022

Agrément aux collectivités

■ **Caelyx®** : JO 17/05/2001 ; 23/09/2011 ; **Zolsketil®** : JO 08/10/2022

Liste en sus

■ **Caelyx®** : JO 10/05/2005 ; 24/02/2015 ; **Zolsketil®** : JO 08/10/2022

SMR important, ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle du cancer de l'ovaire à un stade avancé après échec d'une chimiothérapie de 1^{ère} intention à base de platine.

Dans le RBU national (AFSSAPS, INCA, HAS, 02/2012), il est noté que les cancers de la trompe ou primitifs du péritoine sont traités **comme les cancers de l'ovaire**.

Pertinence scientifique :

► [Recommandations ESMO dans le cancer de l'ovaire](#).

► Phase III (Gordon et al. 2001) évaluant la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) (n=239) vs topotecan (n=235) chez des patientes n'ayant pas répondu ou ayant rechuté après une première ligne par platines. Stratification en fonction de la sensibilité aux platines et du volume tumoral.

Aucune différence en termes de survie sans progression (PFS) n'a été observée (p=0,095). Le taux de réponse global était de 19,7% pour le PLD et de 17,0% pour le topotecan (p=0,39). La médiane de survie était de 60 semaines pour le PLD et 56,7 semaines pour le topotecan.

Chez les patientes sensibles aux platines : une différence a été observée en termes de PFS (p=0,037) avec des médianes de 28,9 semaines dans le groupe PLD vs 23,3 semaines dans le groupe topotecan. La survie globale était supérieure dans le groupe PLD (p=0,008) avec respectivement une médiane de 108 vs 71,1 semaines.

► **Etude MITO-3** (Ferrandina et al. 2008) et étude **Mutch** (Mutch et al. 2007) : phases III, randomisées, ouvertes comparant gemcitabine vs DLP dans le cancer de l’ovaire partiellement sensible ou résistant aux sels de platines lors d’une 1^{ère} rechute (MITO-3) et dans le cancer de l’ovaire en rechute résistant aux sels de platine en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne : absence de différence significative, en termes d’efficacité entre la gemcitabine et la DLP.

L’AMM a été octroyée sur la base d’un traitement par DLP en monothérapie. Une revue Cochrane (Lawrie et al. 2013) soutient que : La **combinaison DLP/carboplatine** doit être retenue comme **traitement de 1^{ère} intention** chez les femmes atteintes d’un cancer épithélial de l’ovaire (CEO) **récidivant sensible au platine**. La **DLP seule** est un **agent utile** contre le CEO récidivant **résistant au platine**.

- **Sarcome de Kaposi associé au SIDA** chez des patients ayant un faible taux de CD4 (<200 lymphocytes CD4/mm³) et présentant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues : **RADIATION DE LA LISTE EN SUS (01/03/2015)**

AMM

■ **Caelyx®** : 21/06/1996 ; **Zolsketil®** : 31/05/2022

Utilisation en tant que chimiothérapie systémique de 1^{ère} intention ou de 2^{ème} intention chez patients avec un Sarcome de Kaposi associé au SIDA dont la maladie a progressé malgré une chimiothérapie préalable comprenant au moins 2 des agents suivants : vinca-alcaloïde, bléomycine et doxorubicine conventionnelle (ou autre anthracycline), ou chez des patients qui y furent intolérants

CONTRE INDICATION DU RCP : Ne pas utiliser pour traiter un sarcome de Kaposi associé au SIDA qui pourrait être traité efficacement par un traitement local ou systémique par IFN alpha.

Avis de la transparence

■ **Caelyx®** : 19/02/1997 ; 25/05/2016 ; **Zolsketil®** : 06/07/2022

Agrément aux collectivités

■ **Caelyx®** : JO 17/05/2001 ; 23/09/2011 ; **Zolsketil®** : JO 08/10/2022 : « *uniquement chez les patients à un stade avancé de l’infection par le VIH en immunodépression avec maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, n’atteignant pas une réponse complète sous traitement antirétroviral optimisé et adapté au profil de résistance du VIH* » ;

Liste en sus

■ **Caelyx®** : **non facturable en sus des GHS depuis le 1^{er} mars 2015** (Recommandation du conseil de l’hospitalisation du 26 janvier 2015 : *comparateur clinique pertinent (DAUNOXOME®) radié de la liste en sus → le CAELYX doit être également radié dans cette indication*) – JO 24/02/2015. **Zolsketil®** : **NON**

25/05/2016 : SMR important uniquement chez les patients à un stade avancé de l’infection par le VIH en immunodépression avec maladie de Kaposi cutanéomuqueuse extensive ou viscérale, n’atteignant pas une réponse complète sous traitement antirétroviral (ARV) adapté au profil de résistance du VIH. **ASMR V** par rapport à la daunorubicine liposomale (Daunoxome®)

Place dans la stratégie thérapeutique : En l’absence de données comparatives avec la Daunoxome®, la DLP est recommandée, au même titre que la Daunoxome®, lorsqu’une anthracycline est préconisée parallèlement au traitement ARV, chez les patients immunodéprimés atteints d’une maladie de Kaposi dans les rares cas de :

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

Liste en sus

Pertinence scientifique :

► Etude 30-10 (Northfelt et al. 1998) : phase III, randomisée, comparant la DLP (n=133) à une polychimiothérapie par doxorubicine, bléomycine et vincristine=ABV (n=125). La majorité des patients avaient au moins 10 lésions cutanéomuqueuses et un taux médian de lymphocytes TCD4+ de 13/μL. Le taux de réponse (complète+partielle) était de 45,9% dans le groupe DLP vs 24,8% dans le groupe ABV (p<0,001)

► Etude 30-11 (Stewart et al. 1998) : phase III, randomisée, comparant la DLP (n=121) à un traitement par bléomycine + vincristine=BV (n=120). La majorité des patients avaient au moins 10 lésions cutanéomuqueuses et un taux médian de lymphocytes T CD4+ de 30/μL. Le taux de réponse (complète+partielle) était de 58,7% dans le groupe DLP vs 23,3% dans le groupe BV (p<0,001).

► Etude randomisée (Cianfrocca et al. 2010) comparant l'efficacité de la DLP+ARV (n=37) vs paclitaxel+ARV (n=36), (traitement ARV stable ≥14 jours). La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 17,5 mois dans le groupe paclitaxel et de 12,2 mois dans le groupe DLP (p=0,66).

► Etude randomisée (Cooley et al. 2007) en double aveugle comparant la DLP (n=60) à la daunorubicine liposomale (n=19) chez des patients souffrant d'un sarcome de Kaposi nécessitant une chimiothérapie systémique, ayant ≥5 lésions cutanéomuqueuses, un œdème ou une douleur sévère à modérée ou une atteinte viscérale. Un bénéfice clinique a été observé pour 48 patients (80 %) du groupe doxorubicine pour une durée médiane de 62 jours, parmi lesquels 22 n'ont pas observé de progression de la maladie (sur une durée médiane de 42 jours). Cette étude repose sur des stratégies thérapeutiques non conformes aux recommandations en vigueur puisqu'elle a été réalisée chez des patients ne bénéficiant pas d'un traitement ARV optimal. Malgré l'existence des deux groupes de traitement (DLP et daunorubicine), cette étude n'a pas été conçue pour comparer les deux traitements entre eux, mais selon une analyse avant-après. A titre exploratoire, un bénéfice clinique a été observé pour 12 patients sur 19 dans le groupe daunorubicine (63 %) sur une durée médiane de 55 jours, et 3 n'ont pas observé de progression de la maladie.

► Etude randomisée en ouvert (Martin-Carbonero et al. 2004), comparant la DLP+ ARV (n=13) à un traitement par ARV seul (n=15) chez des patients ayant un sarcome de Kaposi non contrôlée (patients naïfs ou en échec de traitement ARV) et ayant ≥ 10 lésions cutanéomuqueuses ou une atteinte viscérale. Il est à noter que 10 patients non-répondeurs à l'ARV ont reçu de la DLP. Une réponse a été observée chez 10 patients (76%) du groupe DLP+ARV vs 3 patients (20%) du groupe ARV seul.

- **Myélome multiple en progression** chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà subi ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse, **associé au bortézomib : RADIATION DE LA LISTE EN SUS** (01/09/2016)

AMM	■ Caelyx® : 14/12/2007 ; Zolsketil® : 31/05/2022
Avis de la transparence	■ Caelyx® : 13/05/2009, 02/03/2016 ; Zolsketil® : 08/10/2022
Agrément aux collectivités	■ Caelyx® : Inscription d'office ¹ (JO 17/05/2001 ; 23/09/2011) ; Zolsketil® : NON
Liste en sus	■ Caelyx® : Radiation le 01/09/2016 (JO 03/08/2016) ; Zolsketil® : NON

SMR insuffisant ne justifiant pas une prise en charge par la solidarité nationale.

Pertinence scientifique :

- [Recommandations EHA/ESMO dans le myélome multiple.](#)

► **Etude DOXIL (MMY-3001)** (Orlowski et al. 2007) : Phase III, multicentrique, en ouvert, randomisée, en groupes parallèles, comparant doxorubicine liposomale pégylée (DLP)+ bortezomib (BTZ) (n=324) vs BTZ en monothérapie (n=322)..

Une analyse intermédiaire a déclenché l'**arrêt précoce** de l'étude, l'efficacité ayant été démontrée, avec une **réduction du risque de 45% (IC₉₅ % [29-57 %])** sur le critère du temps jusqu'à progression (critère principal) avec BTZ + DLP. Le **temps médian jusqu'à progression était de 6,5 mois** dans le bras BTZ et **9,3 mois** dans le bras BTZ-DLP (HR = 1,82 ; IC₉₅% [1,41 ; 2,35]).

Aucune différence significative n'a été observée en terme de survie globale lors de l'analyse finale (critère secondaire) après une durée médiane de suivi de 8,6 ans : médiane de survie de 30,8 mois (IC₉₅ % [25,2-36,5 mois]) dans le bras BTZ vs 33,0 mois (IC₉₅ % [28,9-37,1 mois]) dans le bras BTZ-DLP.

INDICATIONS AMM MIROIR

AMM attribuée à une spécialité en association à la doxorubicine liposomale pégylée (DLP). Ces indications ne sont pas mentionnées dans les RCP de la DLP à ce jour.

Concernant la prise en charge de la DLP cf. « Notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus » (Notice ministérielle, Août 2021 et document explicatif OMEDIT IDF)

- **AMM miroir Yondelis® (Trabectédine): Cancer de l'ovaire récidivant, sensible au platine**, en association à la doxorubicine liposomale pégylée (DLP)

AMM européenne	■ Yondelis® : 28/10/2009
Avis de la transparence	■ Yondelis® : 16/06/2010
Agrément aux collectivités	■ Yondelis® : <u>Inscription d'office¹ (JO 10/12/2009)</u>
Liste en sus	■ Yondelis® : JO <u>05/01/2011</u>

SMR important. Rapport efficacité/effets indésirables moyen. Il existe des alternatives médicamenteuses ;

ASMR V : pas d'amélioration du service rendu dans la stratégie thérapeutique. Chez les patientes ayant un cancer ovarien dont la tumeur est sensible au platine mais non éligibles à un retraitement par sels de platine, Yondelis® + doxorubicine liposomale pégylée constitue un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge.

Pertinence scientifique :

► EMA/2020 : Une revue a été initiée pour Yondelis® dans le cancer de l'ovaire (demande de la Commission Européenne (procédure art. 20)), suite à l'arrêt précoce de l'essai OVC-3006, montrant, dans une analyse intermédiaire, que la survie globale des patientes traitées par Yondelis® + Caelyx® n'était pas supérieure à celle des patientes traitées par Caelyx® seule. Durant cette revue, Yondelis® peut continuer à être utilisé dans ses indications AMM.

► **Etude ET743-OVA-301** (Poveda et al. 2011): phase III, randomisée, sur 672 patientes ayant reçu soit de la trabectédine (1,1 mg/m²) et de la DLP (30 mg/m²) toutes les 3 semaines soit de la DLP (50 mg/m²) toutes les 4 semaines. L'analyse primaire de la survie sans progression (SSP) a été réalisée sur 645 patientes dont la maladie était évaluable et qui avaient bénéficié d'une évaluation radiologique indépendante. Le groupe de traitement avec l'association a obtenu une diminution de 21 % du risque de progression de la maladie par rapport au groupe de traitement par DLP seule. Les analyses secondaires de la SSP et le taux de réponse ont également montré un bénéfice dans le groupe de traitement associé. Les patientes ayant un intervalle sans traitement à base de platine (ISP) < 6 mois

(35 % dans le groupe Yondelis® +DLP et 37 % dans le groupe DLP), présentaient des SSP similaires, les deux groupes ayant une SSP médiane de 3,7 mois. Chez les patientes dont l'ISP était \geq 6 mois (65 % dans le groupe Yondelis®+DLP et 63 % dans le groupe DLP), la SSP médiane était de 9,7 mois dans le groupe Yondelis® +DLP par rapport à 7,2 mois dans le groupe DLP seule. Lors de l'analyse finale, l'effet de l'association Yondelis®+DLP comparé à la DLP seule sur la survie globale a été plus marqué chez les patientes dont l'ISP était \geq 6 mois que chez celles dont l'ISP était $<$ 6 mois. Lors des analyses multivariées comportant l'ISP, **l'effet du traitement sur la survie globale a été statistiquement en faveur de l'association Yondelis® + DLP comparé à la DLP seule.**

Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les groupes de traitement lors des évaluations globales de qualité de vie **Revue**

► **Cochrane (2013)**/Doxorubicine liposomale pégylée (DLP) dans le cancer épithélial de l'ovaire récidivant : La combinaison Trabectéline (TBD)/DLP semble être uniquement bénéfique **au sous-groupe partiellement sensible au platine**. La combinaison TBD/DLP est associée à des **événements hématologiques indésirables graves et gastro-intestinaux** par rapport à la DLP seule.

Lawrie TA et al, 2013 (Cochrane).

- **AMM miroir Avastin® & biosimilaires : Cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute**, résistant aux sels de platine, chez les patientes adultes qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF, **en association à la doxorubicine liposomale pégylée (DLP)**

AMM	■ Avastin® : 31/07/2014 ; Abevmy® : 21/04/2021 ; Alymsys® : 26/04/2021 ; Aybintio® : 19/08/2020 ; Mvasi® : 15/01/2018 ; Oyavas® : 26/03/2021 ; Zirabev® : 16/01/2020, 22/12/2020
Avis de la transparence	■ Avastin® : 01/04/2015 ; Mvasi® : 20/03/2020 ; Zirabev® : 04/03/2020
Agrément aux collectivités	■ Avastin® : JO 27/01/2016 ; 10/01/2018 , 14/01/2022 + JO rectificatif 22/04/2022 ; Abevmy® : JO 14/01/2022 ; Alymsys® : JO 28/05/2021 , 14/01/2022 + JO rectificatif : 22/04/2022 ; Aybintio® : JO 29/10/2020 ; Mvasi® : JO 17/09/2021 ; Oyavas® : JO 04/08/2021 , 14/01/2022 + JO rectificatif 22/04/2022 ; Zirabev® : JO 05/06/2020 , 25/03/2021
Liste en sus	■ Avastin® : JO 10/01/2018 Abevmy® : JO 01/02/2022 ; Alymsys® : JO 02/06/2021 ; Aybintio® : JO 29/10/2020 ; Mvasi® : JO 17/09/2021 ; Oyavas® : JO 04/08/2021 ; Zirabev® : JO 05/06/2020 + JO du 25/08/2020 et JO rectificatif du 13/10/2020 , 25/03/2021

Avis HAS-CT Avastin : SMR important/ASMR V : en tenant compte -d'une quantité d'effet modeste sur la survie sans progression sans gain démontré sur la survie globale et la qualité de vie (évaluée uniquement dans l'étude en cas de résistance aux sels de platine),- d'une augmentation de la toxicité avec un pourcentage d'arrêts de traitement pour événements indésirables de 43,6% (étude AURELIA). **Population cible** : environ 770 patientes/an (tumeur résistante ou pas aux sels de Pt).

Pertinence scientifique :

Cette extension repose sur les résultats de l'étude AURELIA (M022224) : phase III, multicentrique, ouverte randomisée 2 bras (n=361), évaluant l'association bevacizumab +

chimiothérapie vs chimiothérapie seule chez des patientes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, **en rechute**, résistant aux sels de platine. **La survie sans progression est significativement augmentée** : médiane 3,4 mois pour le bras chimiothérapie seule versus 6,7 mois pour le bras avec bevacizumab. Comparé aux patientes traitées par chimiothérapie seule, les patientes traitées par le bevacizumab à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines (ou 15 mg/kg toutes les 3 semaines si utilisé en association avec 1,25 mg/m² de topotécan aux jours 1-5 toutes les 3 semaines) en association à la chimiothérapie et qui ont continué à recevoir le bevacizumab jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, avaient une **amélioration statistiquement significative de la survie sans progression**. Hypertension grade 2 et protéinurie ont été plus fréquentes dans le bras bevacizumab. Une perforation gastro-intestinale est apparue chez 2,2% des patients traités par le bevacizumab.

Etude Aurélia : Pujade-Lauraine E et al, 2014 ; Stockler MR et al, 2014 ; Liu JF and Cannistra SA, 2014 ; Gordon AN et al, 2001 ; Naumann RW et al, 2011 ; Assessment Report 26/06/2014 EMA/CHMP/347790/2014 ; Ledermann JA et al, 2013.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/000582/WC500171489.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000582/WC500171489.pdf)

<https://clinicaltrials.gov/show/NCT00976911>

*Selon les recommandations du NCCN et de l'ESMO, le seuil établi pour définir la sensibilité ou la résistance aux sels de platine est de 6 mois.

Situations non acceptables

• Cancers du sein métastatiques

SITUATIONS NON ACCEPTABLES ■ RBU K sein 06/2011

• **En association avec le trastuzumab**: Aucune publication disponible ne permet de démontrer une meilleure tolérance cardiaque de cette anthracycline liposomale associée au trastuzumab qu'avec une anthracycline non liposomale.

• **En association avec les taxanes**: En raison de la fréquence et de la gravité des toxicités cutané-muqueuses, l'utilisation de l'association DLP avec les taxanes dans les cancers du sein n'est pas acceptable.

Pertinence scientifique :

-Etude d'Alexopoulos, n=44 (L1 K sein M+) avec docétaxel + Caelyx®: taux de réponse de 64,3%.

-Phase III (Sparano, 2009), n=751 patients, a évalué docetaxel +DLP vs docetaxel monothérapie. La médiane de temps jusqu'à progression a été respectivement de 7,0 mois et de 9,8 mois.

-Etude de Vorobiof (Caelyx® associé au paclitaxel), le taux de réponse rapporté est de 73% dont 21% de réponse complète.

-Phase II (De La Fouchardière, essai CAPYTTOLE, 2009), n= 67 a évalué l'association DLP-docétaxel de façon concomitante, à 2 doses différentes. Malgré un taux de réponse (réponse partielle) de 49 % et un taux de bénéfice clinique de 47 %, les **toxicités hématologiques et cutané-muqueuses** et stomatites étaient **importantes** et ont conduit à une **modification des doses**.

Bourgeois H et al, 2006 ; Morabito A et al, 2004 ; Alexopoulos A et al, 2004 ; Vorobiof DA et al, 2004 ; Sparano JA et al, 2009 ; De la Fouchardiere et al, 2009 (essai GYNECO Trial CAPYTTOLE).

- **Cancers gynécologiques, en association aux taxanes**

SITUATION NON ACCEPTABLE ■ RBU K gynécologiques 06/2011

L'association de la DLP avec les taxanes en traitement de cancers gynécologiques ne peut actuellement être envisagée par extrapolation des **toxicités observées**, en particulier **cutanéomuqueuses**, dans les essais réalisés dans d'autres localisations.

Kim RJ (2004), Bourgeois H (2006), Morabito A (2004), Alexopoulos A (2004), Vorobiof DA (2004).

Situations hors AMM pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque

- **Cancers du sein métastatiques**

SITUATIONS CLINIQUES HORS REFERENTIEL ■ RBU K sein 06/2011

- **En association avec gemcitabine (Gemzar®)**

Pertinence scientifique : Phases II (50 et 49 patientes) : Caelyx® + Gemzar® en L1 métastatique. Combinaison bien tolérée sans aplasie fébrile. Taux de réponse = 47,8% et de 52%.

L'étude d'Adamo et al (2008) a évalué Caelyx®+ gemcitabine en L1 métastatique chez 71 patientes. Taux de réponse globale = 39,1 %, avec une maladie stable chez 46,9 % des patientes, un bénéfice clinique chez 85,9 % des patientes.

Une phase II (Ulrich-Pur, 2007) a évalué Caelyx®+ gemcitabine au-delà de la L1. Taux de réponse globale de 26 %, avec une maladie stable observée chez 41 % des malades et une progression de la maladie chez 26 % des malades. Le temps médian jusqu'à progression était de 7,5 mois et la survie globale médiane de 15 mois. La toxicité la plus fréquente était la **myélotoxicité**.

Adamo V et al, 2008 ; Ulrich-Pur H et al, 2007 ; Fabi et al, 2006 ; Rivera et al, 2003.

- **En association avec vinorelbine = Neutropénie de grades 3-4 (58%/ 44%)**

Pertinence scientifique : les phases II (n=36 et 34) utilisant l'association Caelyx® et Navelbine® montrent une hématotoxicité avec un taux de neutropénie de grade 3-4 (58% et 44%), d'aplasie fébrile. Taux de réponse = 39% et 35%, dont 6% et 3% de réponse complète.

Ardavanis A (2006), Martin M (2004).

- **Cancer de l'ovaire, sensible aux platines, en rechute après une chimiothérapie à base de platine, traitement en association à la carboplatine**

► Revue Cochrane (Lawrie et al. 2013) : Deux études retenues de phase II (Etude HeCOG/ Bafaloukos et al. 2010) et phase III (Etude CALYPSO/ Pujade-Lauraine et al. 2010), comparant l'association **doxorubicine liposomale pégylée (DLP) +carboplatine (carbo) vs traitement standard paclitaxel (PAC)+carbo** dans le cancer de l'ovaire sensible aux platines, en rechute (**n=1164**) . La majorité des patientes (>80%) avaient reçu une seule ligne de traitement à base de platines et un traitement antérieur par taxane avait été administré dans respectivement 90% (HeCOG) et 100% des cas (CALYPSO).

Posologie : DLP administré à une dose de **30mg/m²** dans l'étude CALYPSO et **45mg/m²** dans HeCOG + carbo AUC 5 (toutes les 4 semaines) vs pacli175mg/m²+carbo AUC 5 (toutes les 3 semaines).

Efficacité : Aucune différence significative observée en termes de survie globale (HR=1,01 ;IC_{95%} [0,88-1,17]). La **survie sans progression était plus longue dans le bras DLP/carbo (HR=0,85 ; IC_{95%} [0,74-0,97]).**

Tolérance : Le bras DLP/carbo était associé à un taux plus important d'anémie et de thrombopénie alors que le bras PAC/carbo était associé à des taux plus importants d'alopécie, neuropathies, hypersensibilité et d'arthralgies/myalgies. **Une meilleure tolérance a été observée dans le bras PLD/carbo** avec un moindre taux d'arrêt de traitement (n=1150, RR=0,38 ; IC_{95%}[0,26-0,57]).

► Voir également les Recommandations de l'ESMO (Ledermann et al. 2013) qui prennent en compte les résultats de l'étude CALYPSO.

- **Cancer du col de l'utérus**

SITUATIONS CLINIQUES HORS REFERENTIEL ■ RBU K gynécologiques 06/2011

- **En monothérapie = Données insuffisantes en 2011 pour établir le rapport bénéfices risques**

Une seule publication a été retrouvée concernant un essai incluant 27 patientes et évaluant l'utilisation de la doxorubicine sous forme liposomale pégylée dans les cancers avancés du col de l'utérus, en 2ème ligne de chimiothérapie. Taux de réponse = 11,1 %, sans toxicité sévère observée. *Rose PG (2006)*.

- **En rechute, en association au carboplatine = Données supplémentaires nécessaires afin de pouvoir évaluer le rapport bénéfice-risque de façon pertinente dans cette situation.**

Une seule étude a été retrouvée sur l'association de doxorubicine sous forme liposomale pégylée avec le carboplatine, en traitement du cancer du col de l'utérus, en rechute. Il s'agit d'une phase II, n=37. Les patientes recevaient 40 mg/m² de doxorubicine liposomale pégylée associé à carboplatine AUC5, tous les 28 jours. Les résultats ont montré un taux de réponse globale de 38 %. Le temps médian jusqu'à réponse était de 10 semaines, la durée médiane de réponse de 26 semaines et la médiane de survie de 37 semaines. *Verschraegen CF (2001)*.

- **Cancer de l'endomètre**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K gynécologiques 06/2011

Les données en 2011 ne permettent pas une évaluation suffisante du rapport bénéfices-risques.

Les essais publiés relatifs à l'utilisation de la doxorubicine sous forme liposomale pégylée, en monothérapie ou en association au carboplatine, en traitement des cancers de l'endomètre, montrent des taux de réponse globale variant de 21 % à 59,5 % avec un profil de toxicité essentiellement hématologique. *Pignata S (2007), Escobar PF (2003), Du Bois A (2007)*.

- **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou**

SITUATIONS CLINIQUES HORS REFERENTIEL ■ K épidermoïdes tête et cou/ 03/2011

- **Chimiothérapie d'induction en monothérapie chez patients non pré-traités par chimiothérapie, avant radiothérapie = Données insuffisantes en 2011 pour établir de façon pertinente le rapport bénéfice-risque.**

Une seule phase II, n=20, a évalué l'utilisation d'une chimiothérapie d'induction par doxorubicine liposomale pégylée en monothérapie. Bien qu'une réponse ait été observée chez 9 des patients évaluables, et que peu de toxicités aient été retrouvées, ces données sont actuellement insuffisantes. *Harrington KJ et al 2001*.

- **En rechute et/ou métastatique, en monothérapie, chez des patients prétraités = Données insuffisantes pour évaluer le rapport bénéfice-risque**

Une phase I-II publié qui concerne l'évaluation, (n= 26), de la doxorubicine liposomale en monothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute et/ou métastatiques. Une réponse a été observée chez 4 des patients évaluables, avec une nécrose tumorale chez deux de ces patients. Une neutropénie grade 3-4 a été observée chez deux patients.

Faivre S et al 2004.

• **En rechute, en association au paclitaxel = Rapport bénéfice-risque ne pouvant être évalué de façon pertinente** (essais de phase II sur de petits effectifs, et essai de phase III ne montrant pas de différence d'efficacité par rapport à l'association paclitaxel-gemcitabine)

Deux essais de phase II et un essai de phase III avec association doxorubicine liposomale pégylée+ paclitaxel, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en situation de rechute et/ou métastatiques (Janinis, Airoidi, Fountzilias).

Essai de phase III (Fountzilias) (n=166) avec carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, non nasopharyngés, localement avancés ou en rechute et /ou métastatiques : comparaison paclitaxel+ gemcitabine à paclitaxel+doxorubicine liposomale pégylée. Les résultats n'ont pas montré de différence significative en termes de réponse au traitement avec un taux de réponse globale de 30 % pour l'association paclitaxel-gemcitabine et de 29 % pour l'association paclitaxel-doxorubicine liposomale pégylée. *Janinis J et al 2004, Airoidi M et al 2008, Fountzilias G et al 2006...*

• **Sarcome avancé ou métastatique**

L'INCA met à jour régulièrement sur son site un document sur la structuration de l'offre de soins pour les patients adulte atteints de cancers rares. Pour les sarcomes des tissus mous et des viscères, il existe sur le site de l'INCA une liste des centres experts cliniques et anatomopathologique des sarcomes des tissus mous et des viscères :

<http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/cancers-rares/une-nouvelle-organisation>

Judson, Radford et al. 2001 ; Grimer et al, 2010.

• **Lymphome non hodgkinien et hodgkinien chez des patients ayant déjà reçu des anthracyclines**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K hémato (07/2011)

Données non comparatives insuffisantes pour conclure en 2011 sur le rapport bénéfice/risque

Dans une étude de phase II, on observe un taux de réponse complète de 52% chez des patients âgés de plus de 70 ans atteints d'un lymphome non hodgkinien et recevant une association doxorubicine liposomale pégylée et CHOP. Aucune toxicité de grade 3-4 a été relevée.

Une autre association de type doxorubicine/CHOP/rituximab permet d'obtenir une réponse complète de 59% chez des patients non précédemment traités. La survie globale à 2 ans s'élève à 68.5%. La doxorubicine liposomale pégylée est également utilisée en association dans la maladie de Hodgkin dans une étude de phase II portant sur 91 patients en rechute. Le taux de réponse complète est de 19%.

Tsavaris 2002, Di Bella 2003, Zaja 2006, Bartlett 2007.

SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, HORS PTT, POUR LESQUELS UN EXAMEN RAPIDE DE LA LITTÉRATURE A ÉTÉ RÉALISÉ À UN TEMPS T

- **Maladie de Castleman (MC) multicentrique associée à HHV-8**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIELS ■ PNDS maladie de Castleman 10/19

a) Dans un contexte d'infection HIV :

Chez un patient présentant une **maladie de Kaposi évolutive** mais un **contexte immuno-virologique satisfaisant**, le traitement associe **rituximab et doxorubicine liposomale**. Lorsque l'infection HIV n'est pas contrôlée ou le taux de lymphocytes T CD4+ < 50/mm³, on préférera une association **étoposide/doxorubicine liposomale** associée à l'introduction ou l'optimisation du traitement antirétroviral.

b) En dehors de l'infection HIV :

Dans un contexte de **maladie de Kaposi évolutive**, l'étoposide peut être utilisé en traitement d'attaque avant de passer à une association **rituximab / doxorubicine liposomale** (20 mg/m²) toutes les 3 semaines pour 4 cycles.

Références

- Adamo V, Lorusso V, Rossello R, Adamo B, Ferraro G, Lorusso D, Condemi G, Priolo D, Di Lullo L, Paglia A, Pisconti S, Scambia G, Ferrandina G. Pegylated liposomal doxorubicin and gemcitabine in the front-line treatment of recurrent /metastatic breast cancer: a multicentre phase II study. *Br J Cancer*. 2008 Jun 17;98(12):1916-21.
- Airoldi M, Cattel L, Milla P, Pedani F, Garzaro M, Dosio F. Paclitaxel and pegylated liposomal doxorubicin in recurrent head and neck cancer: clinical and unexpected pharmacokinetic interactions. *Anticancer Res* 2008; 28(4C):2519-2527.
- Alexopoulos, A., M. V. Karamouzis, et al. (2004). "Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) and docetaxel as first-line treatment in metastatic breast cancer." *Ann Oncol* **15**(6): 891-5.
- Aoki Y, Kurata H, Watanabe M, Fujita K, Tanaka K. Combination chemotherapy with irinotecan hydrochloride (CPT-11) and mitomycin C in platinum-refractory ovarian cancer. *Am J Clin Oncol* 2004 ; 27 (5) : 461-4.
- Ardavanis A, Mavroudis D, Kalbakis K et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with vinorelbine as salvage treatment in pretreated patients with advanced breast cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;58(6):742-8
- Bafaloukos D, Linardou H, Aravantinos G, Papadimitriou C, Bamias A, Fountzilas G, Kalofonos HP, Kosmidis P, Timotheadou E, Makatsoris T, Samantas E, Briasoulis E, Christodoulou C, Papakostas P, Pectasides D, Dimopoulos AM. A randomized phase II study of carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin plus paclitaxel in platinum sensitive ovarian cancer patients: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *BMC Med*. 2010 Jan 7;8:3.
- Bartlett NL, 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.
- Bourgeois H, Ferru A, Lortholary A et al. Phase I-II study of pegylated liposomal doxorubicin combined with weekly paclitaxel as first-line treatment in patients with metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2006 Jun;29(3):267-75

- Campos SM, Penson RT, Mays AR et al. The clinical utility of liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;81:206–212.
- Cianfrocca, Mary, Sandra Lee, Jamie Von Roenn, Anil Tulpule, Bruce J. Dezube, David M. Aboulafia, Richard F. Ambinder, Jeannette Y. Lee, Susan E. Krown, and Joseph A. Sparano. 2010. “Randomized Trial of Paclitaxel versus Pegylated Liposomal Doxorubicin for Advanced Human Immunodeficiency Virus-Associated Kaposi Sarcoma: Evidence of Symptom Palliation from Chemotherapy.” *Cancer* 116 (16): 3969–77. doi:10.1002/cncr.25362.
- Cooley, Timothy, David Henry, Margaret Tonda, Steven Sun, Martin O’Connell, and Wayne Rackoff. 2007. “A Randomized, Double-Blind Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin for the Treatment of AIDS-Related Kaposi’s Sarcoma.” *The Oncologist* 12 (1): 114–23. doi:10.1634/theoncologist.12-1-114.
- De la Fouchardiere C, Largillier R, Goubely Y, Hardy-Bessard AC, Slama B, Cretin J, Orfeuvre H, Paraiso D, Bachelot T, Pujade-Lauraine E. Docetaxel and pegylated liposomal doxorubicin combination as first-line therapy for metastatic breast cancer patients: results of the phase II GINECO trial CAPYTTOLE. *Ann Oncol* 2009 December; 20(12):1959-63.
- Di Bella NJ, et al. Pegylated liposomal doxorubicin as single agent treatment of low-grade non-Hodgkin’s lymphoma: a phase II multicenter study. *Clin Lymphoma*. 2003;3(4):235-40.
- Du Bois A, Pfisterer J, Burchardi N, Loibl S, Huober J, Wimberger P, Burges A, Stähle A, Jackisch C, Kölbl H; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom; Kommission Uterus. 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). *Gynecol Oncol*. 2007 Dec; 107(3):518-25.
- Escobar PF, Markman M, Zanotti K, Webster K, Belinson J. Phase 2 trial of pegylated liposomal doxorubicin in advanced endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003 Nov; 129(11):651-4.
- Escobar PF, Markman M, Rose P, Zanotti K, Webster K, Belinson J. Phase 2 trial of carboplatin, paclitaxel, and irinotecan in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. *Gynecol Oncol* 2004 ; 92 (1) : 192-6.
- Fabi A, Ferriti G, Papaldo P et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with gemcitabine: a phase II study in anthracycline-naïve and anthracycline pretreated metastatic breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006 May;57(5):615-23
- Faivre S, Alsabe H, Djafari L et al. Locoregional effects of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) in irradiated area: a phase I-II study in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer* 2004; 40(10):1517-1521.
- Ferrandina, Gabriella, Manuela Ludovisi, Domenica Lorusso, Sandro Pignata, Enrico Breda, Antonella Savarese, Pietro Del Medico, et al. 2008. “Phase III Trial of Gemcitabine Compared with Pegylated Liposomal Doxorubicin in Progressive or Recurrent Ovarian Cancer.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (6): 890–96. doi:10.1200/JCO.2007.13.6606.
- Fountzilias G, Papakostas P, Dafni U et al. Paclitaxel and gemcitabine vs. paclitaxel and pegylated liposomal doxorubicin in advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer. An efficacy and cost analysis randomized study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2006; 17(10):1560-1567.
- Gordon AN et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized Phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol*. 2001;19:3312–22.

- Grimer R, Judson I, Peake D and Seddon B, Guidelines for the management of soft tissue sarcomas, *Sarcoma*, 2010, 2010:506182.
- Harrington KJ, Lewanski C, Northcote AD et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) as induction chemotherapy for patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Eur J Cancer* 2001; 37(16):2015-2022
- Hussein, M. A., R. Baz, et al. (2006). "Phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, decreased-frequency dexamethasone, and thalidomide in newly diagnosed and relapsed-refractory multiple myeloma." *Mayo Clin Proc* 81(7): 889-95.
- Janinis J, Stathopoulos GP, Nikolaidis P et al. Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride (PLD) and paclitaxel in recurrent or metastatic head and neck carcinoma: a phase I/II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Anticancer Drugs* 2004; 15(5):479-487
- Judson, I., J. A. Radford, et al. (2001). "Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group." *Eur J Cancer* 37(7): 870-7.
- Keller, Alan M., Robert G. Mennel, Vassilis A. Georgoulis, Jean-Marc Nabholz, Aura Erazo, Anna Lluch, Charles L. Vogel, et al. 2004. "Randomized Phase III Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin versus Vinorelbine or Mitomycin C plus Vinblastine in Women with Taxane-Refractory Advanced Breast Cancer." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 22 (19): 3893–3901. doi:10.1200/JCO.2004.08.157.
- Kim RJ, Peterson G, Kulp B et al. Skin toxicity associated with pegylated liposomal doxorubicin (40 mg/m²) in the treatment of gynecologic cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:467.
- Lawrie TA, Bryant A, Cameron A et al, Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7.
- Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; Suppl 6:vi24-32.
- Liu JF and Cannistra SA. Emerging Role for Bevacizumab in Combination With Chemotherapy for Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *JCO* May 1, 2014;1287-1289; published online on March 17, 2014;
- Markman, M., A. Kennedy, et al. (2000). "Phase 2 trial of liposomal doxorubicin (40 mg/m²) in platinum/paclitaxel-refractory ovarian and fallopian tube cancers and primary carcinoma of the peritoneum." *Gynecol Oncol* 78(3 Pt 1): 369-72.
- Martin M, Gardia-Donas J, Casado A et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin plus vinorelbine in breast cancer with previous anthracycline exposure. *Clin Breast Cancer*. 2004 Dec;5(5):353-7
- Martin-Carbonero, Luz, Ana Barrios, Pere Saballs, Guillem Sirera, Jesus Santos, Rosano Palacios, M. Eulalio Valencia, et al. 2004. "Pegylated Liposomal Doxorubicin plus Highly Active Antiretroviral Therapy versus Highly Active Antiretroviral Therapy Alone in HIV Patients with Kaposi's Sarcoma." *AIDS (London, England)* 18 (12): 1737–40.
- Morabito A, Gattuso D, Stani SC et al. Safety and activity of the combination of pegylated liposomal doxorubicin and weekly docetaxel in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2004 Aug;86(3):249-57
- Mutch, David G., Mauro Orlando, Tiana Goss, Michael G. Teneriello, Alan N. Gordon, Scott D. McMeekin, Yanping Wang, et al. 2007. "Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Compared with Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients with Platinum-Resistant

- Ovarian Cancer.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (19): 2811–18. doi:10.1200/JCO.2006.09.6735.
- Naumann RW, Coleman RL. Management strategies for recurrent platinum-resistant ovarian cancer. *Drugs*. 2011;71:1397-1412.
- Nishimura S, Tsuda H, Hashiguchi Y, Kokawa K, Nishimura R, Ishiko O, Kamiura S, Hasegawa K, Umesaki N. Phase II study of irinotecan plus doxorubicin for early recurrent or platinum-refractory ovarian cancer: interim analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Jan-Feb;17(1):159-63.
- Nishio S, Sugiyama T, Shouji T, Yoshizaki A, Kitagawa R, Ushijima K, Kamura T. Pilot study evaluating the efficacy and toxicity of irinotecan plus oral etoposide for platinum- and taxane-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 Aug;106(2):342-7
- Northfelt, D. W., B. J. Dezube, J. A. Thommes, B. J. Miller, M. A. Fischl, A. Friedman-Kien, L. D. Kaplan, C. Du Mond, R. D. Mamelok, and D. H. Henry. 1998. “Pegylated-Liposomal Doxorubicin versus Doxorubicin, Bleomycin, and Vincristine in the Treatment of AIDS-Related Kaposi’s Sarcoma: Results of a Randomized Phase III Clinical Trial.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 16 (7): 2445–51.
- O’Brien, M. E. R., N. Wigler, M. Inbar, R. Rosso, E. Grischke, A. Santoro, R. Catane, et al. 2004. “Reduced Cardiotoxicity and Comparable Efficacy in a Phase III Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus Conventional Doxorubicin for First-Line Treatment of Metastatic Breast Cancer.” *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 15 (3): 440–49.
- Offidani, M., L. Corvatta, et al. (2006). "Low-dose thalidomide with pegylated liposomal doxorubicin and high-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: a prospective, multicenter, phase II study." *Haematologica* 91(1): 133-6.
- Offidani, M., L. Corvatta, et al. (2006). "Thalidomide, dexamethasone and pegylated liposomal doxorubicin (ThaDD) for newly diagnosed multiple myeloma patients over 65 years." *Blood*.
- Orlowski, Robert Z., Arnon Nagler, Pieter Sonneveld, Joan Bladé, Roman Hajek, Andrew Spencer, Jesús San Miguel, et al. 2007. “Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin plus Bortezomib Compared with Bortezomib Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Combination Therapy Improves Time to Progression.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (25): 3892–3901. doi:10.1200/JCO.2006.10.5460.
- Pignata S, Scambia G, Pisano C, Breda E, Di Maio M, Greggi S, Ferrandina G, Lorusso D, Zagonel V, Febbraro A, Riva N, De Rosa V, Gallo C, Perrone F; Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies Group. A multicentre 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 (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) group. *Br J Cancer*. 2007 Jun 4; 96(11):1639-43.
- Polyzos A, Kosmas C, Toufexi H, Malamos N, Lagadas A, Kosmidis C, Ginopoulos P, Ziras N, Kandilis K, Georgoulas V. Docetaxel in combination with irinotecan (CPT-11) in platinum-resistant paclitaxel-pretreated ovarian cancer. *Anticancer Res*. 2005 Sep-Oct;25(5):3559-64.
- Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergote I, Witteveen P, Bamias A, Pereira D, Wimberger P, Oaknin A, Mirza M R, Follana P, Bollag D, and Ray-Coquard I. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum- Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open- Label Randomized Phase III Trial. *J CO* May 1, 2014; 32(13)::1302–1308

- Pujade-Lauraine E1, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, Volgger B, Vergote I, Pignata S, Ferrero A, Sehouli J, Lortholary A, Kristensen G, Jackisch C, Joly F, Brown C, Le Fur N, du Bois A. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3323-9.
- Rigatos, S. K., D. Tsavdaridis, et al. (2003). "Paclitaxel and liposomal doxorubicin (Caelyx) combination in advanced breast cancer patients: a phase II study." *Oncol Rep* 10(6): 1817-9.
- Rivera, E., V. Valero, et al. (2003). "Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer." *J Clin Oncol* 2003 Sep 1;21(17): 3249-54.
- Rose PG, Maxson JH, Fusco N et al. Liposomal doxorubicin in ovarian peritoneal, and tubal carcinoma: a retrospective comparative study of single-agent dosages. *Gynecol Oncol* 2001;82:323-8
- Rose PG. Pegylated liposomal doxorubicin: optimizing the dosing schedule in ovarian cancer. *Oncologist*. 2005 Mar;10(3):205-14.
- Rose PG, Blessing JA, Lele S, Abulafia O. Evaluation of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) as secondline chemotherapy of squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2006 Aug; 102(2):210-3.
- Sparano JA, Makhson AN, Semiglazov VF, Tjulandin SA, Balashova OI, Bondarenko IN et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel significantly improves time to progression without additive cardiotoxicity compared with docetaxel monotherapy in patients with advanced breast cancer previously treated with neoadjuvant-adjuvant anthracycline therapy: results from a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2009 September 20;27(27):4522-9.
- Stewart, S., H. Jablonowski, F. D. Goebel, K. Arasteh, M. Spittle, A. Rios, D. Aboulafia, J. Galleshaw, and B. J. Dezube. 1998. "Randomized Comparative Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin versus Bleomycin and Vincristine in the Treatment of AIDS-Related Kaposi's Sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 16 (2): 683-91.
- Stockler MR, Felix Hilpert, Michael Friedlander, Madeleine T. King, Lari Wenzel, Chee Khoo Lee, Florence Joly, Nikolaus de Gregorio, José Angel Arranz, Mansoor Raza Mirza, Roberto Sorio, Ulrich Freudensprung, Vesna Sneller, Gill Hales, and Eric Pujade-Lauraine. Patient-Reported Outcome Results From the Open-Label Phase III **AURELIA** Trial Evaluating Bevacizumab-Containing Therapy for Platinum-Resistant Ovarian Cancer *JCO* May 1, 2014; 32(13):1309-1316; published online on March 31, 2014;
- Sugiyama T, Yakushiji M, Kamura T, Ikeda M, Umesaki N, Hasegawa K et al. Irinotecan (CPT-11) and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Oncology* 2002 ; 63 (1) : 16-22.
- Tsavaris N, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the CHOP regimen for older patients with aggressive (stages III/IV) non-Hodgkin's lymphoma. *Anticancer Res*. 2002;22(3):1845-8.
- Ulrich-Pur H, Kornek GV, Haider K, Kwasny W, Payrits T, Dworan N, Vormittag L, Depisch D, Lang F, Scheithauer W. Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) plus Gemcitabine in chemotherapeutically pretreated patients with advanced breast cancer. *Acta Oncol*. 2007;46(2):208-13.
- Verschraegen CF, Kavanagh JJ, Loyer E, Bodurka-Bevers D, Kudelka AP, Hu W, Vincent M, Nelson T, Levenback C; Community Clinical Oncology Program. Phase II study of carboplatin and liposomal doxorubicin in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer*. 2001 Nov 1;92(9):2327-33.

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale

Doxorubicine liposomale pégylée (DLP)

Nom commercial

CAELYX®
ZOLSKETIL®

OMEDIT IDF 2022

Version : 24

Création : Janvier 2005
Révision : [Octobre 2022](#)

Vorobiof, D. A., B. L. Rapoport, et al. (2004). "First line therapy with paclitaxel (Taxol) and pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) in patients with metastatic breast cancer: a multicentre phase II study." *Breast* 13(3): 219-26.

Zaja F, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2006; 47(10):2174-80.