



RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE HORS GHS

PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES HORS GHS

# CANCERS GYNECOLOGIQUES

DATE DE PUBLICATION : MARS 2012



# SOMMAIRE

---

PRÉAMBULE	3
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX PROTOCOLES THERAPEUTIQUES TEMPORAIRES DEPUIS LA VERSION DE JUIN 2010	6
SYNTHESE DE L'EVALUATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX DE LA LISTE « hors-GHS » DANS LES CANCERS GYNECOLOGIQUES	7
AVASTIN® - Bevacizumab	8
CAELYX® - Chlorhydrate de doxorubicine liposomale pégylée	9
ERBITUX® - cétuximab	11
HYCANTIN® injectable- chlorhydrate de topotecan	13
YONDELIS® - trabectedine	14
ANNEXE	15
SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNEES NE PERMET PAS L'EVALUATION DU RAPPORT BENEFICES/RISQUES	15
ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 10 MARS 2011	15
ALIMTA® - pemetrexed	16
AVASTIN® - bevacizumab	18
CAELYX® - chlorhydrate de doxorubicine liposomale pégylée	25
Experts ayant participé à ces travaux	28

# PRÉAMBULE

---

Le présent référentiel constitue une recommandation nationale de l'Institut National du Cancer (INCa), émise en accord avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) et la Haute autorité de santé (HAS).

Ce référentiel s'inscrit dans le cadre du bon usage des médicaments de la liste des produits financés en sus des groupements homogènes de séjour à l'hôpital (liste hors GHS), tel que défini par le décret n°2005-1023 du 24 août 2005 modifié par le décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008, relatif au « contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations, mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale ».

Pour chaque type de pathologie cancéreuse, un référentiel examine les conditions de prescription des différentes molécules pouvant être utilisées dans la pathologie.

**Pour chaque médicament, trois catégories de situations sont identifiées :**

- Autorisation de mise sur le marché (AMM)\*
- Situation temporairement acceptable : protocole thérapeutique temporaire (PTT)
- Situation non acceptable : rapport bénéfice/risque défavorable

*\*Dans le texte du RBU sont mentionnés les éléments extraits de la rubrique 4.1 « Indications Thérapeutiques » de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) qui se rapportent à la thématique traitée, au moment de l'analyse.*

*Il est rappelé, toutefois, que l'AMM disponible sur le site de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ou sur le site de l'AFSSAPS est la seule réglementairement valide.*

La classification en situations temporairement acceptables et non acceptables est basée sur l'analyse des données cliniques disponibles à la date du 10 mars 2011. Cette classification est sujette à réévaluation en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques. En tout état de cause, les protocoles thérapeutiques temporaires sont établis pour une durée maximale de 4 ans, et feront l'objet de réévaluations à intervalles réguliers.

S'agissant des prescriptions en situation temporairement acceptable, le patient devra être informé du cadre hors-AMM, sous la responsabilité du médecin prescripteur qui appuie sa décision thérapeutique sur un protocole reposant sur un consensus national provisoire, compte tenu de l'état des connaissances scientifiques.

**Forme de présentation :**

Pour chaque association, les situations relevant des trois catégories sont présentées de façon synthétique dans une première page.

Une partie intitulée « argumentaire » présente ensuite les éléments scientifiques ayant été pris en compte lors de l'évaluation, ainsi que les références bibliographiques associées.

Une partie intitulée « situations hors-AMM pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque » présente l'état des données disponibles, au moment de l'évaluation, sur les situations cliniques concernées. Ce document ne fait pas partie du référentiel, mais est présenté à titre informatif en annexe.

Le décret « bon usage » définit les conditions dans lesquelles le médecin peut prescrire, par exception, dans une situation clinique non couverte par le référentiel, tout en bénéficiant d'une prise en charge du médicament : « à défaut et **par exception**, lorsque le prescripteur ne se conforme pas aux dispositions précédentes, il porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à prescrire, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture ».

De façon pratique, il est donc nécessaire :

- que l'opportunité de la prescription ait été évaluée, **au cas par cas**, dans le cadre de **pratiques pluridisciplinaires** (réunion de concertation pluridisciplinaire RCP en oncologie) ;
- et que le prescripteur **argumente, dans le dossier du patient**, sa prescription en faisant référence aux travaux des sociétés savantes et à la littérature internationale.

**Nota :**

L'attitude thérapeutique consistant à administrer un traitement médicamenteux avant le geste chirurgical couramment appelée « traitement néo-adjuvant » ne constitue pas une situation clinique susceptible d'être classée dans le référentiel. Elle est considérée comme pouvant être une option thérapeutique dans le cadre d'un traitement en situation adjuvante.

La décision éventuelle de proposer une chimiothérapie néo-adjuvante doit être prise en RCP.

D'une manière générale, les schémas posologiques ou séquentiels différents de ceux préconisés dans les AMM ne sont pas évalués par le référentiel, à l'exception de ceux dont le rapport bénéfice/risque est défavorable ou si le choix d'un autre schéma représente une perte de chance pour le patient.

Les spécialités anticancéreuses de la liste «hors GHS» pour lesquelles aucun usage n'est identifié dans les cancers gynécologiques, ne sont pas mentionnées dans le référentiel de bon usage «cancers gynécologiques».

### Généralités sur les cancers gynécologiques :

Les situations cliniques identifiées ont été les suivantes :

#### Cancer de l'ovaire

- cancer de l'ovaire en 1ère ligne
- cancer de l'ovaire en rechute (rechute globale, rechute résistante, rechute sensible)

Généralités sur le cancer de l'ovaire :

Les cancers de l'ovaire sont le plus souvent au diagnostic à un stade avancé (75 % des cas de stade FIGO IIB à IV) qu'à un stade localisé (25 % des cas de stade FIGO I à IIA). Le traitement initial du cancer de l'ovaire comporte une association de chirurgie à visée d'exérèse maximale et une chimiothérapie (6 cycles à base de platine). Les rechutes surviennent chez 75 % des patientes en stade avancé avec une médiane de 15 à 20 mois.

Lorsque l'intervalle libre (intervalle de temps entre le dernier cycle de chimiothérapie et la rechute) est inférieur à 6 mois, les patientes sont dites « résistantes ou réfractaires » et les médicaments de chimiothérapie donnent un taux de réponse qui ne dépasse pas 15 % avec une survie sans progression de 3 à 4 mois. Par contre, si l'intervalle libre est supérieur à 6 mois, le traitement standard comprend du platine en association qui procure globalement un taux de réponse de 50 % à 60 % avec une survie sans progression de 8 à 12 mois.

Les patientes avec un cancer de l'ovaire localisé sont traitées après chirurgie avec la même chimiothérapie de 1ère ligne que les stades avancés, si elles présentent les critères de pronostic justifiant une chimiothérapie complémentaire.

**Nota :**

Les cancers de la trompe ou primitifs du péritoine sont traités comme des cancers de l'ovaire.

#### Cancer du col de l'utérus

- cancer du col de l'utérus localement avancé (radiothérapie et chimiothérapie concomitante),
- cancer du col de l'utérus avancé ou métastatique en 1ère ligne,
- cancer de l'utérus avancé ou métastatique en rechute.

### Cancer de l'endomètre

- cancer de l'endomètre avancé ou métastatique en 1ère ligne,
- cancer de l'endomètre avancé ou métastatique en rechute.

**MODIFICATIONS APPORTÉES AUX PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES TEMPORAIRES  
DEPUIS LA VERSION DE JUIN 2010**

- Pas de nouveau PTT rédigé.

**SYNTHESE DE L'EVALUATION  
DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX DE LA LISTE « hors-GHS »  
DANS LES CANCERS GYNECOLOGIQUES**

(AMM : Autorisation de mise sur le marché ; PTT : Situations temporairement acceptables ; SNA : Situations non acceptables)

<b>CANCERS GYNECOLOGIQUES</b>	<b>AMM</b>	<b>PTT</b>	<b>SNA</b>
<b>▶ AVASTIN® - chlorhydrate de doxorubicine liposomale pégylée</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Avastin, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO III B, III C et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif.</li> </ul>	X		
<b>▶ CAELYX® - chlorhydrate de doxorubicine liposomale pégylée</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement d'un cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de 1ère intention à base de platine.</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cancres gynécologiques, en association aux taxanes.</li> </ul>			X
<b>▶ ERBITUX® - cetuximab</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cancer du col de l'utérus avancé ou en rechute, en association au cisplatine et au topotecan.</li> </ul>			X
<b>▶ Hycamtin® injectable- topotecan</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Topotecan, en monothérapie, est indiqué dans le traitement du carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une 1ère ou plusieurs lignes de chimiothérapie.</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Topotecan en association avec le cisplatine est indiqué chez les patientes présentant un carcinome du col de l'utérus en rechute après radiothérapie ou chez les patientes présentant un stade IV-B de la maladie. Chez les patientes ayant été préalablement exposées au cisplatine, il est nécessaire de respecter un intervalle libre de traitement suffisant afin de justifier un traitement par l'association.</li> </ul>	X		
<b>▶ YONDELIS® - trabectedine</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Yondelis® en association avec la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) est indiqué chez les patientes atteintes de cancer des ovaires récidivant sensible au platine.</li> </ul>	X		

▶ AVASTIN® - BEVACIZUMAB	
Nom commercial	AVASTIN®
Dénomination commune internationale	BEVACIZUMAB
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	ROCHE
Présentation	
Révision	Février 2012

#### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Avastin, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO III B, III C et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ▶ CAELYX® - CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE LIPOSOMALE PÉGYLÉE

Nom commercial	CAELYX®
Dénomination commune internationale	CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE LIPOSOMALE PÉGYLÉE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	JANSSEN-CILAG
Présentation	2 mg/ml, fl 10 ml et 25 ml
Révision	Juin 2011

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Traitement d'un cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> intention à base de platine.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancers gynécologiques, en association aux taxanes.

## ARGUMENTAIRE

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

#### Cancers gynécologiques, en association avec les taxanes

L'association de la doxorubicine liposomale pégylée 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 [1-4].

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [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](#)
2. [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](#)
3. [Alexopoulos A, Karamouzis MV, Stavrinides H et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin \(Caelyx\) and docetaxel as first-line treatment in metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2004 Jun;15\(6\):891-5](#)
4. [Vorobiof DA, Rapoport BL, Chasen MR. et al. First line therapy with paclitaxel \(Taxol\) and pegylated liposomal doxorubicin \(Caelyx\) in patients with metastatic breast cancer: a multicentre phase II study. Breast. 2004 Jun;13 \(3\):219-26](#)

▶ ERBITUX® - CÉTUXIMAB	
Nom commercial	ERBITUX®
Dénomination commune internationale	CETUXIMAB
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	MERCK SERONO
Présentation	fl 5 mg/ml
Révision	Juin 2011

#### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Aucune indication réglementaire dans les cancers gynécologiques.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancer du col de l'utérus avancé ou en rechute, en association au cisplatine et au topotecan.

## ARGUMENTAIRE

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancer du col de l'utérus avancé ou en rechute, en association au cisplatine et au topotecan

Une étude de phase II, portant sur 19 patientes et étudiant l'association cetuximab-cisplatine-topotecan a été retrouvée [1].

Les résultats ont montré une toxicité majeure dès le premier cycle de cette triple association qui a conduit à l'arrêt précoce de l'essai, avec surtout des événements hématologiques (neutropénie et thrombocytopénie de grade 3/4 : 72 % et 61 % ; neutropénie fébrile chez 28 % des patients ; anémie grade 3 : 44,5 %, mais des toxicités non hématologiques notables avec des infections chez 39 % des patients, une embolie pulmonaire chez 11 % des patients, 5 décès durant le traitement dont 3 liés à la toxicité du traitement.

Au vu de ces résultats, l'utilisation du cetuximab en traitement des cancers du col de l'utérus avancés ou en rechute, en association au cisplatine et au topotecan est une situation non acceptable.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
KURTZ 2009 [1]	Phase II n= 19 (sur 44 patientes prévues initialement). Cancer du col de l'utérus avancé.	Cisplatine : 50 mg/m <sup>2</sup> à J1 toutes les 3 semaines + topotecan : 0,756 mg/m <sup>2</sup> de J1 à J3, toutes les 3 semaines + cetuximab : 400 mg/m <sup>2</sup> en dose initiale à J1 puis 250 mg/m <sup>2</sup> , hebdomadaire.	6 patientes évaluables (32 %) ayant montré une réponse partielle.  Médiane de survie sans progression : 172 jours.  Médiane de survie globale : 220 jours.	Arrêt précoce de l'essai en raison de toxicités majeures.  Toxicité la plus fréquente : myélosuppression : - Neutropénie grade 3/4 : 72 %. - Thrombocytopénie grade 3/4 : 61 %. - Anémie grade 3 : 44,5 %.  Toxicités on hématologiques les plus fréquentes : - infection : 39 % - neutropénie fébrile : 28 % - réactions cutanées : 11 % - embolie pulmonaire : 11 %  Décès de 5 pts durant le traitement dont 3 décès liés à la toxicité du traitement.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kurtz JE, Hardy-Bessard AC, Deslandres M, Lavau-Denes S, Largillier R, Roemer-Becuwe C et al. Cetuximab, topotecan and cisplatin for the treatment of advanced cervical cancer: A phase II GINECO trial. *Gynecol Oncol* 2009 April;113(1):16-20.

## ► HYCANTIN® INJECTABLE- CHLORHYDRATE DE TOPOTECAN

Nom commercial	HYCANTIN® INJECTABLE
Dénomination commune internationale	<b>CHLORHYDRATE DE TOPOTECAN</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	GLAXOSMITHKLINE
Présentation	4 mg pdr inj
Révision	Juin 2011

### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Topotecan en monothérapie est indiqué dans le traitement du carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une 1ère ou plusieurs lignes de chimiothérapie.
- Topotecan en association avec le cisplatine est indiqué chez les patientes présentant un carcinome du col de l'utérus en rechute après radiothérapie ou chez les patientes présentant un stade IV-B de la maladie. Chez les patientes ayant été préalablement exposées au cisplatine, il est nécessaire de respecter un intervalle libre de traitement suffisant afin de justifier un traitement par l'association.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ YONDELIS® - TRABECTEDINE	
Nom commercial	YONDELIS®
Dénomination commune internationale	<b>TRABECTEDINE</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	PHARMAMAR
Présentation	0,25 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Publication	Juin 2011

#### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Yondelis® en association avec la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) est indiqué chez les patientes atteintes de cancer des ovaires récidivant sensible au platine.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

# ANNEXE

SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNEES NE PERMET PAS  
L'EVALUATION DU RAPPORT BENEFICES/RISQUES

ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 10 MARS 2011

**Cancer de l’ovaire, en rechute ou réfractaire après une chimiothérapie à base de platine, en monothérapie**

Un seul essai, ayant fait l’objet d’un abstract, a été retrouvé [1]. Cet essai a inclus 51 patientes et a évalué l’utilisation du pemetrexed en monothérapie dans les cancers de l’ovaire en rechute ou réfractaire, après un traitement à base de platine. Les taux de réponses étaient de 19 % pour la réponse partielle et de 2 % pour la réponse complète. La toxicité était en particulier hématologique avec 42 % de neutropénie grade 3-4, 25 % de leucopénie grade 3-4 et 15 % d’anémie grade 3-4.

Des données complémentaires sont nécessaires afin de mieux évaluer le rapport bénéfices-risques de l’utilisation du pemetrexed dans cette situation.

Auteur	Type d’étude	Schéma thérapeutique	Critères d’évaluation	Toxicité
MILLER 2008 [1]	Phase II, multicentrique n = 51 (49 évaluables) Cancer de l’ovaire en rechute ou réfractaire après traitement à base de platine.	Pemetrexed : 900 mg/m <sup>2</sup> , tous les 21 jours.	Réponse complète chez 1 patiente : 2 %. Réponse partielle chez 9 patientes : 19 %. Durée médiane de réponse : 6,8 mois. Stabilisation de la maladie : 35 % Médiane de survie sans progression : 3,0 mois. Médiane de survie globale : 11,4 mois.	Toxicités grade 3-4 : neutropénie : 42 % leucopénie : 25 % anémie : 15 %.  Pas de décès lié au traitement.

**Cancer du col de l’utérus, en monothérapie**

Trois études de phase II, comportant 29, 35 et 18 patientes, ont été publiées et concernent l’utilisation du pemetrexed en monothérapie, en 1ère ligne de chimiothérapie ou en traitement des cancers du col de l’utérus en rechute après une 1ère ligne de chimiothérapie [2-3-4].

Les résultats de ces essais montrent une activité faible de cette molécule, mais également une toxicité variable surtout hématologique. Des données supplémentaires sont nécessaires pour une meilleure évaluation du rapport bénéfices-risques dans cette situation.

Auteur	Type d’étude	Schéma thérapeutique	Critères d’évaluation	Toxicité
MILLER 2008 [2]	Phase II n = 29 (27 suivies) Cancer du col utérin en rechute ou réfractaire.	Pemetrexed 900 mg/m <sup>2</sup> q3w monothérapie, 2 <sup>ème</sup> ligne	Réponse partielle : 15 % Durée médiane de réponse : 4,4 mois.	Anémie : 41 % Leucopénie : 30 % Neutropénie : 26 % Infection : 26 %.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
GOEDHALS 2006 [3]	Phase II n = 35 (34 évaluable) Cancer du col utérin, en 1 <sup>ère</sup> ligne.	Pemetrexed - 500 mg/m <sup>2</sup> q3w monothérapie, 1 <sup>ère</sup> ligne, + acide folique 5 mg/j (n = 11) - ou 600 mg/m <sup>2</sup> q3w, monothérapie, 1 <sup>ère</sup> ligne (n = 24).	Réponse partielle : 18 % Durée médiane de réponse : 3,8 mois Médiane de survie globale de 15,2 mois.	Toxicité hématologique de grade 4 : Neutropénie : 37 % Leucopénie : 9 % Anémie : 6 % 1 décès par choc hémorragique.
LORUSSO 2009 [4]	Phase II, multicentrique n = 43 Evaluation du pemetrexed en 2 <sup>nde</sup> ligne de chimiothérapie, chez les patientes atteintes de cancer du col de l'utérus avancé et/ou en rechute, prétraité par chimiothérapie à base de platine et/ou radiothérapie.	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> , à J1, tous les 21 jours.	Réponse partielle chez 6 patientes soit 13,9 %  Durée médiane de réponse : 7 semaines (écart : 3 à 27 semaines)  Maladie stable chez 23 patientes soit 53,4 %.  Progression de la maladie chez 14 patientes soit 32,5 %.  Médiane de survie sans progression : 10 semaines.  Médiane de survie globale : 35 semaines.	Toxicités grade 3/4 les plus fréquentes : - leucopénie : 27,9 % - neutropénie : 30,2 %  Pas de décès lié au traitement observé. Thrombocytopénie grade 4 : 1,4 % Neutropénie grade 4 : 5,5% Neutropénie grade 3 : 11,1 % Anémie grade 3 : 16,7 % Rash cutané : 22,2 %.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Miller DS, Blessing JA, Krasner CN, Mannel RJ. A phase II evaluation of pemetrexed \(LY231514, IND #40061\) in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: A study of the gynecologic oncology group. ASCO 2008, abstract n° 5524](#)
2. [Miller DS, Blessing JA, Bodurka DC, Bonebrake AJ, Schorge JO; Gynecologic Oncology Group. Evaluation of pemetrexed \(Alimta, LY231514\) as second line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol. 2008 Jul;110\(1\):65-70.](#)
3. [Goedhals L, van Wiyk AL, Smith BL, Fourie SJ. Pemetrexed \(Alimta, LY231514\) demonstrates clinical activity in chemo-naïve patients with cervical cancer in a phase II single-agent trial. Int J Gynecol Cancer. 2006 May-Jun;16\(3\):1172-8.](#)
4. Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S, Ludovisi M, Vigano R, Scalone S et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. Ann Oncol 2010 January;21(1):61-6.

**Cancer de l’ovaire avancé, à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie, en monothérapie**

Les études publiées retrouvées sur le bevacizumab en monothérapie dans les cancers de l’ovaire correspondent à des essais de phase II, incluant 25 à 62 patientes, et à une étude rétrospective sur 62 patientes [1 à 5].

Il s’agit d’études réalisées chez des patientes le plus souvent en rechute, résistantes ou multi-traitées. Ces études ont mis en évidence des taux de réponse variables allant de 15,9 % à 36 % avec également des évènements indésirables à type de toxicité hématologique, d’HTA, de protéinurie et dans plusieurs essais une toxicité digestive avec des cas de perforations intestinales.

Les études avec le bevacizumab dans les cancers de l’ovaire relèvent de situations d’essais thérapeutiques, le rapport bénéfices-risques n’étant pas encore établi en l’état actuel des données disponibles.

Auteur	Type d’étude	Schéma thérapeutique	Critères d’évaluation	Toxicité
<b>CANNISTRA 2007</b> [1]	Phase II n = 44 Cancer de l’ovaire résistant aux platines, avec progression de la maladie durant une chimiothérapie par topotecan ou doxorubicine liposomale (ou traitement récent de moins de 3 mois).	Bevacizumab : 15 mg/kg q3w	Réponse partielle : 15,9 %. Médiane de survie ans progression : 4,4 mois. Durée médiane de survie : 10,7 mois. Stabilisation de la maladie : 61,4 %. Survie sans progression à 6 mois : 27,8 %.	Toxicité grade 3-4 : HTA : 9,1 %. Protéinurie : 15,9 %. Hémorragie : 2,3 %. Perforation digestive : 11,4 % (23,8 % chez les patientes ayant déjà reçu trois lignes de chimiothérapies).
<b>BURGER 2007</b> [2]	Phase II n = 62 Cancer de l’ovaire en rechute, après 2 lignes de chimiothérapie, dont 41,9 % résistants aux platines.	Bevacizumab : 15 mg/kg q3w jusqu’à progression ou toxicité.	Réponse clinique globale : 21 %, dont 3,2 % de réponse complète et 17,7 % de réponse partielle. Stabilisation de la maladie : 51,6 % Survie sans progression à 6 mois : 40,3 % Médiane de survie sans progression : 4,7 mois. Médiane de survie globale : 17 mois.	Toxicité grade 3 : - 1 cas de toxicité hématologique grade 3 (1,6 %) - Complications gastro-intestinales : 3 cas (4,83 %) - HTA : 6 cas (9,67 %) - accident thromboembolique : 1 cas (1,6 %) - réaction allergique : 2 cas (3,2 %).

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
SIMPKINS 2007 [3]	Phase II n = 25 Cancer de l'ovaire, avancé, en rechute, résistant aux platines.	Bevacizumab 15mg/kg q3w, en monothérapie (n=10) ou en association (n = 15).	Réponse globale : 28 % - en monothérapie : 20 % - en association : 33 % Stabilisation de la maladie chez 40 % des patientes. Médiane de survie globale : 9,6 mois.	Aucun cas de perforation digestive. Aucun cas de toxicité grade 3-4. Toxicités grade 1-2 : - protéinurie : 36 % - HTA : 12 %
WRIGHT 2008 [4]	Etude rétrospective. n = 62 Cancer de l'ovaire en rechute, traité par bevacizumab.	Bevacizumab en monothérapie (n = 15 ; 19 %) ou en association (n = 50 ; 81 %).	Réponse globale : 36 % - dont réponse complète : 6,45 %, - et réponse partielle : 27,4 % Stabilisation de la maladie chez 40 % des patientes. Taux de réponse objective de 43 % dans le groupe traité par bevacizumab associé à un autre anticancéreux, contre 10 % dans le groupe bevacizumab en monothérapie.	Toxicité grade 3-5 : 24 % - HTA grade 3-4 : 7 % - perforation digestive : 7 % Ascite chyleuse : 5 %.
MONK 2006 [5]	Phase II n = 32 Cancer de l'ovaire avancé en rechute, résistant.	Bevacizumab 15 mg/kg q3w - en monothérapie (n = 23) - en association concomitante (n = 2) - en monothérapie puis suivi d'un autre anticancéreux (n = 8).	Suivi médian : 4,8 mois Taux de réponse : 16 % Stabilisation de la maladie chez 62,5 % des patientes. Médiane de survie globale : 6,9 mois. Médiane de survie sans progression : 5,5 mois.	Toxicité grade 3 : n = 3 avec HTA, protéinurie, et fistule entéro-cutanée (1 cas). Toxicité grade 4 : n = 0.

**Cancer de l’ovaire avancé, à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie, en association avec cyclophosphamide à dose « métronomique »\***

\* Administration en continu et à faibles doses.

Les études publiées [6, 7, 8] menées sur l’utilisation du bevacizumab en association au cyclophosphamide « métronomique » correspondent à des essais de phase II, incluant de 15 à 70 patientes. Les résultats obtenus montrent des taux de réponse allant de 24 % à 40 % pour la réponse partielle.

Plusieurs évènements indésirables sont également rapportés, notamment des cas de perforations digestives. Les résultats de ces essais ne permettent pas d’établir de façon pertinente le rapport bénéfices-risques dans cette situation.

Auteur	Type d’étude	Schéma thérapeutique	Critères d’évaluation	Toxicité
<b>GARCIA 2008</b> [6]	Phase II n = 70 Cancer de l’ovaire en rechute, après chimiothérapie par sels de platine, prétraités par au maximum 2 lignes antérieures de chimiothérapie.	Bevacizumab : 10 mg/kg q2w + cyclophosphamide 50 mg/j per os.	Taux de survie sans progression à 6 mois : 56 %.  Taux de réponse partielle : 24 %  Temps médian jusqu’à progression : 7,2 mois  Médiane de survie : 16,9 mois.	Effets secondaires principaux : HTA, asthénie, douleurs  4 cas de perforations gastriques ou intestinales ou de fistules digestives (5,71 %)  2 cas d’accidents vasculaires cérébraux ischémiques (2,85 %)  2 cas d’HTAP (2,85 %)  1 cas d’hémorragie digestive (1,42 %).
<b>CHURA 2007</b> [7]	Phase II n = 15 Patientes avec un cancer de l’ovaire en rechute, ayant déjà été prétraitées.	Bevacizumab : 10 mg/kg q2w + cyclophosphamide 50 mg/j per os ; jusqu’à progression ou toxicité.	Taux de réponse complète : 13,3 %  Taux de réponse partiel : 40,0 %  Durée médiane de réponse : 3,9 mois  Stabilisation de la maladie : 20 %.	Aucun cas de perforation intestinale  1 cas de pancréatite grade 3 (6,6 %)  1 patiente présentant une HTA et une protéinurie (6,6 %).
<b>WRIGHT 2006</b> [8]	Phase II n = 23 Cancer de l’ovaire résistant aux platines.	Bevacizumab + cyclophosphamide (n = 15) Ou + 5-FU (n = 6) Ou + docetaxel (n = 1) Ou + gemcitabine/ doxorubicine liposomale (n = 1).	Taux de réponse globale : 35 % (réponse partielle uniquement).  Maladie stable chez 44 % des patientes.  Progression de la maladie chez 22 % des patientes (n = 5).  Temps médian jusqu’à progression : 5,6 mois chez les patientes avec une réponse partielle ; 2,3 mois chez les patientes ayant une maladie stable.  Temps jusqu’à progression supérieur à 6 mois chez 13 % des patientes.	2 cas d’ascite chyleuse  4 cas CTC grade 4-5 : 17 %  Perforation digestive : 2 cas (9 %).

## Cancer de l'ovaire, en rechute ou réfractaire, à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie, en association avec une chimiothérapie à base de taxanes

Deux essais publiés ont été retrouvés concernant l'utilisation du bevacizumab en association aux taxanes. Ces essais de phase II ont inclus respectivement 23 et 10 patientes. Pour l'un des essais évaluant l'utilisation du bevacizumab en association, une seule patiente recevait un taxane (docetaxel) sur les 23 patientes incluses [8]. Dans un autre essai, les patientes recevaient du bevacizumab en association au docetaxel ou au paclitaxel administré de façon hebdomadaire [9].

Une étude rétrospective publiée [10] a évalué l'association bevacizumab-paclitaxel hebdomadaire en comparaison à un traitement par paclitaxel hebdomadaire chez 29 patientes atteintes de cancer de l'ovaire en rechute et lourdement prétraitées (ayant reçu une médiane de 4 chimiothérapies antérieures). Les résultats d'efficacité étaient en faveur de l'association bevacizumab-paclitaxel, cependant sans différence statistiquement significative retrouvée pour la réponse et la survie globale. Les toxicités observées étaient similaires entre les deux groupes, avec toutefois plus de perforations intestinales pour le bras bevacizumab-paclitaxel que dans le bras paclitaxel (2 cas versus 0).

Ces données sont actuellement insuffisantes pour établir le rapport bénéfices-risques de l'utilisation du bevacizumab en association aux taxanes dans les cancers de l'ovaire, en 2<sup>ème</sup> intention.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
WRIGHT 2006 [8]	Phase II n = 23 Cancer de l'ovaire résistant aux platines.	Bevacizumab + cyclophosphamide (n = 15) Ou + 5-FU (n = 6) Ou + docetaxel (n = 1) Ou + gemcitabine/ doxorubicine liposomale (n = 1).	Taux de réponse globale : 35 % (réponse partielle uniquement).  Maladie stable chez 44 % des patientes. Progression de la maladie chez 22 % des patientes (n = 5).  Temps médian jusqu'à progression : 5,6 mois chez les patientes avec une réponse partielle ; 2,3 mois chez les patientes ayant une maladie stable.  Temps jusqu'à progression supérieur à 6 mois chez 13 % des patientes.	2 cas d'ascite chyleuse  4 cas CTC grade 4-5 : 17 %  Perforation digestive : 2 cas (9 %).
COHN 2006 [9]	Phase II n = 10 (9 évaluable) Cancer de l'ovaire avancé, résistant.	Bevacizumab : 10 mg/kg q2w + taxane (paclitaxel ou docetaxel) toutes les semaines (J1-J8-J15-J22 tous les 28j).	Taux de marqueur Ca-125 : - diminution chez 9 patientes (100 %)  - Augmentation chez 5 patientes après une médiane de 3 cycles (55 %)  - normalisation chez 3 patientes (33 %).	Douleurs, nausées, ascites  Pas de cas de toxicité grade 3-4 rapportés.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
O'MALLEY 2011 [10]	Etude rétrospective n= 29 Cancer de l'ovaire en rechute, chez des patientes lourdement prétraitées (médiane de 4 chimiothérapies antérieures)	Bras évalué 1 : Bevacizumab + paclitaxel hebdomadaire  Bras contrôle 2 : Paclitaxel hebdomadaire.	Réponse globale : - bras 1 : 63 % -bras 2 : 48 % (p=0,23)  Médiane de survie sans progression : - bras 1 : 13,2 mois - bras 2 : 6,2 mois (p>0,01)  Médiane de survie globale : - bras 1 : 20,6 mois - bras 2 : 9,1 mois (p=0,12)	Toxicités similaires dans les deux bras, en dehors des perforations intestinales : - bras 1 : 2 cas - bras 2 : 0 cas.

### Cancer de l'ovaire, en rechute, à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie, en association à la gemcitabine et à un sel de platine

Une étude de phase II incluant 35 patientes a été publiée et a évalué l'efficacité de l'association bevacizumab avec la gemcitabine et un sel de platine (cisplatine ou carboplatine), chez des patientes ayant un cancer épithélial de l'ovaire, en rechute [11].

Le taux de réponse globale a été de 78 % avec 48 % de réponse complète. Les toxicités ont été surtout hématologiques avec 29 % de neutropénie grade 3-4 et 14 % de thrombopénie grade 3-4. La survenue de perforations intestinales a été observée chez deux patientes.

Les données actuelles concernant cette triple association dans les cancers de l'ovaire en rechute, sont insuffisantes pour l'évaluation du rapport bénéfices-risques.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
RICHARDSON 2008 [11]	Phase II n= 35 Cancer épithélial de l'ovaire, en rechute.	Bevacizumab 10 mg/kg + gemcitabine 1 000 mg/m <sup>2</sup> + cisplatine 30 mg/m <sup>2</sup> , ou carboplatine AUC3 à J1 et J15, tous les 28 jours.	Taux de réponse globale de 78 % avec 48 % de réponse complète et 30 % de réponse partielle.  Stabilisation de la maladie chez 15 % des patientes.  Progression chez 6 % des patientes.  Médiane de survie sans progression de 12 mois.	Perforation intestinale : 6 % (n=2) Neutropénie grade 3-4: 29 % Thrombopénie grade 3-4 : 14 %.

### Cancer de l'ovaire, en rechute, à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie, en association à la doxorubicine liposomale pégylée

Un essai de phase II non comparatif, de Kikuchi et al 2009 [12], ayant fait l'objet d'un abstract (ASCO 2009), incluant 22 patientes a été mené afin d'évaluer l'association bevacizumab-doxorubicine liposomale pégylée dans les cancers de l'ovaire avancé en rechute.

Les données disponibles ne sont actuellement pas suffisantes pour évaluer le rapport bénéfices/risques de cette association dans cette situation.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Auteur
KIKUCHI ASCO 2009 [12]	Phase II n = 22 Evaluation de l'association bevacizumab-doxorubicine liposomale pégylée (DLP) dans les cancers de l'ovaire au stade avancé et chez des patientes prétraitées ayant reçu avant plus d'une ligne de CT ou plus de 6 cycles comprenant paclitaxel-carboplatine	Administration d'au moins 3 cycles de chimiothérapie hebdomadaire: - bevacizumab : 2 mg/kg - DLP : 10 mg/m <sup>2</sup> durant 3 semaines, suivies d'une semaine sans traitement.	Taux de réponse en fonction du taux de CA-125	- 7 patientes soit 32 %, ayant une diminution du taux de CA-125 > 50 % - 8 patients soit 36 % n'ayant pas progressé (pas de doublement du taux de CA-125) dans les 6 mois suivant le traitement.
			Taux de réponse (critère RECIST)	Rémission complète chez 2 patients soit 9 % Rémission partielle chez 6 patients soit 27 %
			Taux de bénéfice clinique	55 %
			Toxicités hématologiques	non observées
			Perforation gastro-intestinale	1 cas, avec traitement conservateur
			Toxicités fréquemment observées	- Epistaxis - HTA (pouvant être équilibrée par traitement)
			Syndrome mains-pieds	3 patientes /22, avec traitement nécessaire chez 1 patiente

### Cancer du col de l'utérus métastatique, en rechute, en association au 5-FU ou à la capecitabine

Une publication a été retrouvée et concerne une étude rétrospective sur 6 patientes ayant un cancer du col de l'utérus métastatique et en rechute, ayant été traité par bevacizumab en association au 5-FU (n=5) ou à la capecitabine (n=1) [13]. Les résultats montraient 17 % de réponse partielle et 17 % de réponse complète avec un bénéfice clinique de 67 %.

Les données de la littérature sont actuellement insuffisantes pour évaluer le rapport bénéfices-risques de l'utilisation du bevacizumab dans les cancers du col de l'utérus.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
WRIGHT 2006 [13]	Etude rétrospective n = 6 Cancer du col utérin, en rechute, métastatique.	Bevacizumab en association à d'autres anticancéreux : - 5-FU IV (n = 5 ; 83 %) - capecitabine (n = 1 ; 17 %).	Bénéfice clinique chez 67 % des patientes (n = 4) avec réponse complète : 17 %, réponse partielle : 17 % Stabilisation de la maladie chez 33 % des patientes. Médiane de survie sans progression chez les patientes ayant un bénéfice clinique : 4,3 mois Médiane de survie globale : 5,1 mois.	Toxicité grade 4 : 1 cas de sepsis neutropénique.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, Hambleton J, Dupont J, Mackey H, Douglas J, Burger RA, Armstrong D, Wenham R, McGuire W. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. J Clin Oncol. 2007 Nov 20;25\(33\):5180-6.](#)
2. [Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JI. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2007 Nov 20;25\(33\):5165-71.](#)
3. [Simpkins F, Belinson JL, Rose PG. Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening. Gynecol Oncol. 2007 Oct;107\(1\):118-23.](#)
4. [Wright JD, Secord AA, Numnum TM, Rocconi RP, Powell MA, Berchuck A, Alvarez RD, Gibb RK, Trinkaus K, Rader JS, Mutch DG. A multi-institutional evaluation of factors predictive of toxicity and efficacy of bevacizumab for recurrent ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2008 May-Jun; 18\(3\):400-6.](#)
5. [Monk BJ, Han E, Josephs-Cowan CA, Pugmire G, Burger RA. Salvage bevacizumab \(rhuMAB VEGF\)-based therapy after multiple prior cytotoxic regimens in advanced refractory epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2006 Aug; 102\(2\):140-4.](#)
6. [Garcia AA, Hirte H, Fleming G, Yang D, Tsao-Wei DD, Roman L, Groshen S, Swenson S, Markland F, Gandara D, Scudder S, Morgan R, Chen H, Lenz HJ, Oza AM. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. J Clin Oncol. 2008 Jan 1;26\(1\):76-82.](#)
7. [Chura JC, Van Iseghem K, Downs LS Jr, Carson LF, Judson PL. Bevacizumab plus cyclophosphamide in heavily pretreated patients with recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2007 Nov;107\(2\):326-30.](#)
8. [Wright JD, Hagemann A, Rader JS, Viviano D, Gibb RK, Norris L, Mutch DG, Powell MA. Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian carcinoma: A retrospective analysis. Cancer 2006 Jul 1;107\(1\):83-9.](#)
9. [Cohn DE, Valmadre S, Resnick KE, Eaton LA, Copeland LJ, Fowler JM. Bevacizumab and weekly taxane chemotherapy demonstrates activity in refractory ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2006 Aug; 102\(2\):134-9.](#)
10. [O'Malley DM, Richardson DL, Rheaume PS, Salani R, Eisenhauer EL, McCann GA, Fowler JM, Copeland LJ, Cohn DE, Backes FJ. Addition of bevacizumab to weekly paclitaxel significantly improves progression-free survival in heavily pretreated recurrent epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2011 Feb 9. \[Epub ahead of print\]](#)
11. [Richardson DL, Backes FJ, Seamon LG, Zanagnolo V, O'Malley DM, Cohn DE, Fowler JM, Copeland LJ. Combination gemcitabine, platinum, and bevacizumab for the treatment of recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2008 Dec;111\(3\):461-6.](#)
12. [Kikuchi Y, Kouta H, Kikuchi R, Takano M, Kita T, Kudoh K, Aoki D, Sugiyama T, Isonishi S. Effects of weekly bevacizumab and pegylated liposomal doxorubicin in heavily pretreated patients with recurrent or progressed ovarian cancer. Journal of Clinical Oncology, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings \(Post-Meeting Edition\). Vol 27, No 15S \(May 20 Supplement\), 2009: 5547.](#)
13. [Wright JD, Viviano D, Powell MA, Gibb RK, Mutch DG, Grigsby PW, Rader JS. Bevacizumab combination therapy in heavily pretreated, recurrent cervical cancer. Gynecol Oncol. 2006 Nov; 103\(2\):489-93.](#)

## ▶ CAELYX® - CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE LIPOSOMALE PÉGYLÉE

### Cancer du col de l'utérus en monothérapie

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 2<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie. Le taux de réponse est de 11,1 %, sans toxicité sévère observée. Cependant les données actuelles sont insuffisantes pour établir le rapport bénéfices-risques dans cette situation [1].

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
ROSE 2006 [1]	Phase II n = 27 (dont 26 évaluable pour la réponse au traitement) Cancer avancé du col de l'utérus, en rechute, en 2 <sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie	Doxorubicine liposomale pégylée : 40 mg/m <sup>2</sup> IV, toutes les 4 semaines.	3 patientes présentant une réponse partielle : 11,1 %.	Pas de toxicité grade 4 observée.

### Cancer du col de l'utérus en rechute, en association au carboplatine

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 [2]. Il s'agit d'un essai de phase II, incluant 37 patientes, dont 29 étaient évaluable pour la réponse au traitement et 35 évaluable pour la toxicité. Les patientes recevaient 40 mg/m<sup>2</sup> 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.

La toxicité a été surtout hématologique avec une neutropénie grade 3-4 survenant chez 16 patientes (45,7 %), une anémie chez 12 patientes (34,3 %) et une thrombopénie chez 11 patientes (31,4 %). La survenue d'une neutropénie fébrile a été observée chez 3 patientes (8,6 %).

Des données supplémentaires sont nécessaires afin de pouvoir évaluer le rapport bénéfices-risques de façon pertinente dans cette situation.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
VERSCHRAEGEN 2001 [2]	Phase II n = 37, dont 29 évaluable pour la réponse au traitement et 35 pour la toxicité. Cancer du col de l'utérus, en rechute.	doxorubicine liposomale pégylée 40 mg/m <sup>2</sup> + carboplatine AUC5 ; traitement tous les 28 jours.	Taux de réponse globale : 38 % Temps médian jusqu'à progression : 10 semaines. Durée médiane de réponse de 26 semaines. Médiane de survie de 37 semaines.	Neutropénie grade 3-4 : 45,7 % Neutropénie fébrile : 8,6 % Anémie : 34,3 % Thrombopénie : 31,4 %.

## Cancer de l'endomètre

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.

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

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
<b>PIGNATA 2007</b> [3]	Phase II n = 42 Cancer de l'endomètre, avancé ou en rechute, en 1 <sup>ère</sup> ligne.	Carboplatine AUC 5 + doxorubicine liposomale pégylée.	Réponse complète : 7 % Réponse partielle : 22 % Réponse globale : 59,5 %.	1 décès pouvant être dû au traitement. Neutropénie grade 3 et 4 : 33 % et 14 % Neutropénie fébrile : 5 % Thrombopénie grade 3-4 : 17 % et 5 % Anémie grade 3-4 : 31 % et 2 % Toxicité cutanée grade 1 : 14 % ; grade 2 : 10 % ; grade 3 : 5 %.
<b>ESCOBAR 2003</b> [4]	Phase II n = 19 Cancer avancé de l'endomètre.	Doxorubicine liposomale pégylée : 40 mg/m <sup>2</sup> tous les 28 jours.	Réponse objective : 21 % (95 % CI : 3-39 %) ; n = 4  Durée de la réponse : 2 mois, 3 mois, 4 mois et > 6 mois.	Syndrome main-pied de grade 1 chez 2 patientes (11 %). Aucun cas d'insuffisance cardiaque avec réduction de la fraction d'éjection de base > à 10 %. 3 patientes hospitalisées pour nausées, vomissements, anémie et déshydratation. Diminution de la posologie nécessaire chez 2 patientes (11 %).
<b>DU BOIS 2007</b> [5]	Phase II Cancers gynécologiques : 140 patientes incluses dont 31 patientes atteintes de cancer de l'endomètre avancé ou en rechute.	Doxorubicine liposomale pégylée 40 mg/m <sup>2</sup> + carboplatine AUC6, tous les 28 jours ; traitement de 6 cycles.	27 patientes évaluables sur les 31 ayant un cancer de l'endomètre, pour la réponse au traitement. Réponse globale : 44 % Réponse complète : 11 % (n = 3). Réponse partielle : 33 %.	Sur les 140 patientes incluses dans l'étude :  Hématotoxicité grade 3-4 : - Anémie : 8 % - Thrombopénie : 14 % - Neutropénie : 24 % - Neutropénie fébrile : 2 % (pour 140 patientes)  Toxicités non hématologiques : - asthénie : 14 % - douleurs : 10 % - dyspnée : 9 % - nausées et vomissements : 7 % - Erythrodysesthésie palmo-plantaire : 7 %.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Rose PG, Blessing JA, Lele S, Abulafia O. Evaluation of pegylated liposomal doxorubicin \(Doxil\) as second-line 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.](#)
2. [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.](#)
3. [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.](#)
4. [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.](#)
5. [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.](#)

## EXPERTS AYANT PARTICIPÉ À CES TRAVAUX

### Groupe consultatif d'experts

Dominique CARLHANT-KOWALSKI, Pharmacologue,  
Brest  
Fabienne DIVANON, Pharmacien, Caen  
Pierre FUMOLEAU, Oncologue, Dijon  
Dominique JAUBERT, Oncologue, Bordeaux

Isabelle MADELEINE-CHAMBRIN, Pharmacien, Paris  
Muriel PAUL, Pharmacien, Créteil  
Frédéric PINGUET, Pharmacien, Montpellier  
Eric PUJADE-LAURAINE, Oncologue, Paris

### Experts ayant participé à la relecture

Régine CHEVRIER, Pharmacien, Clermont-  
Ferrand  
Françoise GRUDE, Pharmacien, Angers  
Florence JOLY, Oncologue, Caen

Alain LORTHORALY, Oncologue, Nantes  
Xavier PIVOT, Oncologue, Besançon  
Isabelle RAY-COQUARD, Oncologue, Lyon

AFSSAPS : Le *GTOH* (Groupe de Travail en Onco-Hématologie) du 25 mars 2011 présidé par Laurent Mignot, le *Comité de Qualification* du 6 avril 2011 présidé par Christian Riché et la *Commission d'AMM* du 28 avril 2011 présidée par Daniel Vittecoq n'ont pas émis de veto.

Pilotage Afssaps : Nathalie Dumarcet, Médecin ; Muriel Uzzan, Pharmacien ; Alexandre Moreau, Pharmacien.

HAS : La Commission de Transparence du 27 avril 2011 présidée par Gilles Bouvenot a examiné ce document et n'a pas émis d'objection à sa publication.

### Pilotage Institut National du Cancer

Natalie Hoog-Labouret, Médecin, responsable du Département Médicaments ;  
Gisèle Do Outeiro, Médecin, chef de projet et Benoît Mourlat, Pharmacien, chef de projet.