

**Caelyx® et Cancers du sein métastatiques HER2 –
PROPOSITIONS D'ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES POUR TRAITER LES
PATIENTES EN L'ABSENCE DE CAELYX®**

INDICATION THERAPEUTIQUE : CAELYX® est indiqué :

- En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté.

Alternatives Thérapeutiques au Caelyx en phase métastatique de première ligne

En situation de première ligne métastatique de cancer du sein, les facteurs décisionnels demeurent complexes et nombreux reposant à la fois sur des paramètres clinico-biologiques liés à la tumeur (profil biopathologique initial sur site primitif mammaire et plus fréquemment désormais sur site métastatique tels le statut des récepteurs hormonaux et le statut Her2) mais aussi sur le profil clinique évolutif tumoral (masse tumorale, nombre et type de sites métastatiques, intervalle libre avant rechute, caractère symptomatique ou non etc.), et enfin sur des paramètres liés à la patiente et notamment son état général, son âge et ses droits et préférences.

En 2011 il demeure néanmoins consensuellement admis, à survies globales équivalentes, et dans le cadre du choix cytotoxique **qu'une monothérapie séquentielle (avec ou sans bévacizumab) constitue le choix thérapeutique à privilégier de première intention** « car susceptible d'offrir la vie la plus longue sans maladie évolutive symptomatique et dans les meilleures conditions de tolérance thérapeutique » (ref : Recommandations de Nice Saint-Paul)

Cependant en situation de maladie « agressive » (polymétastatique, viscérale prédominante, symptomatique et rapidement évolutive) **la polychimiothérapie de première intention** conserve ses indications essentiellement en raison d'une supériorité d'activité classique en termes de taux de Ro et de délai d'obtention de réponse.

Dans ce cadre, **la monothérapie de première ligne métastatique Her2-** peut faire appel à de nombreux agents dont le choix demeure essentiellement dominé par la prédictivité d'efficacité et l'estimation du risque toxique. Ces deux éléments décisionnels majeurs sont eux mêmes préférentiellement évalués par le type de préexposition thérapeutique antérieure en situation adjuvante ou néoadjuvante et l'intervalle libre avant rechute permettant ainsi de définir une notion estimée de résistance et de risque toxique cumulatif, notamment concernant la classe **des anthracyclines** dans laquelle s'inscrit le Caelyx® (doxorubicine liposomale pégylée).

Les données actuelles issues des études comparatives antérieures et notamment des études d'enregistrement permettent de considérer le Caelyx® (à doses quasi équimolaires) comme doté d'une **efficacité similaire à la doxorubicine** mais avec un avantage significatif en termes de cardiotoxicité et un profil de tolérance différent

(l'absence d'alopécie et le syndrome palmo-plantaire constituant deux des principales différences à souligner).¹

Si en termes de monothérapie, le choix des anthracycline de première intention en situation de première ligne métastatique ne constitue pas actuellement la situation la plus fréquente (les prescriptions étant majoritairement basées sur l'utilisation des **taxanes seules ou en association avec le bévacizumab concernant le paclitaxel**), ou plus rarement sur des monothérapies faisant appel à la classe des antimétabolites (capécitabine seule ou en association avec le bévacizumab) ou des agents ciblant les microtubules (vinorelbine par exemple), il est légitime d'envisager cette situation avec le Caelyx®.

Alternatives Thérapeutiques à la Monothérapie par Caelyx de première intention en situation de première ligne métastatique :

Peut-on remplacer le Caelyx® (doxorubicine liposomale pégylée) par une anthracycline liposomale non pégylée (Myocet®) ou une anthracycline non liposomale non pégylée (Epirubicine ou Adriamycine) ?

- l'AMM du Myocet® n'autorise l'utilisation de cette molécule qu'en association avec l'Endoxan® et dans le cadre strict de la première ligne. Aucune étude comparative entre ces deux agents ou comparant l'association Myocet®-Endoxan® au Caelyx monothérapie n'est disponible.

Il est important également de rappeler que si le choix de Caelyx® en monothérapie de première ligne s'est basé essentiellement sur des critères de tolérance, le spectre de toxicités de ces deux molécules n'est absolument pas similaire ni substituable.

Dans cette situation il n'est ni autorisé (respect de l'AMM) ni recommandé de remplacer le Caelyx® par du Myocet®.

- **les anthracyclines non liposomales non pégylées telles l'adriamycine ou l'epirubicine peuvent constituer des alternatives raisonnables en termes d'efficacité** (études randomisées à dose équimolaires ne montrant pas de différence statistiquement significative) mais leur utilisation demeure limitée par un risque cardiotoxique cumulatif connu a fortiori dans l'hypothèse d'une pré-exposition antérieure adjuvante ou néoadjuvante. De plus le profil de tolérance extra cardiaque des anthracyclines non liposomales non pégylées n'est pas comparable à celui du Caelyx® et toute substitution se doit d'en tenir compte.

Alternatives Thérapeutiques à la Monothérapie par Caelyx® en phase métastatique au delà de première ligne

En situation de deuxième ligne et plus, les paramètres décisionnels sont essentiellement dominés par le type de pré-exposition de première ligne, le délai avant progression, l'état général et toujours bien entendu par les droits et préférences des patientes.

La prédictivité d'efficacité d'un traitement de deuxième ligne ou plus repose avant tout sur la notion de délai avant progression et de réponse antérieure à un traitement de première ligne ainsi qu'à l'absence supposée de résistance croisée.

¹ Mer O'Brien et al. *Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX tm/Doxil®) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Annals of oncology, 2004;15, 440-449*

Dans ce cadre les monothérapies faisant appel à des agents non ou peu utilisés antérieurement et pour lesquels la notion de résistance n'est pas retenue, demeurent la règle avec différentes classes susceptibles d'être employées tout en rappelant cependant que les données cliniques sont pour la plupart anciennes, et peu appropriées au profil actuel de nos patientes de deuxième ligne et plus qui pour la plupart arrivent dans cette situation clinique avec la notion d'une pré-exposition antérieure aux **taxanes, aux anthracyclines et à la capécitabine**.

Répondent ainsi à ces critères de choix **les antimétabolites et notamment la capécitabine (si non utilisée auparavant), mais aussi la gemcitabine**. De même sont susceptibles d'être utilisés les poisons du fuseau tels **la vinorelbine, les alkylants** (cyclophosphamide), **les taxanes** (sous condition à la fois d'absence de résistance supposée : sensibilité thérapeutique antérieure formelle; délai avant progression > 12 mois, et absence de neuropathie toxique cumulative).

Les **anthracyclines** sont également des agents potentiellement utilisables dans ces indications avec de la même façon pour conditions de choix l'absence de dose antérieure cumulative cardiotoxique et l'absence de résistance clinique supposée avec pour principal paramètre retenu un intervalle libre avant première progression supérieur à 12 mois.

Dans ces situations de monothérapie de deuxième ligne ou plus est-il possible de remplacer le caelyx par une anthracycline liposomale non pégylée (Myocet®) ou par une anthracycline non liposomale non pégylée (epirubicine ou doxorubicine) ?

Le Myocet®, dans cadre de son AMM, n'est autorisé qu'en situation de première ligne et en association avec le cyclophosphamide c'est à dire en polychimiothérapie. Aussi il n'est pas recommandé de le substituer au Caelyx®.

Les anthracyclines conventionnelles non liposomales non pégylées n'ont pas été directement comparées au Caelyx® dans ce type de situation clinique et aucune donnée formelle n'est disponible.

Néanmoins si le choix se porte sur la classe des anthracyclines il est possible de les employer en rappelant d'une part le risque cardiotoxique des anthracyclines conventionnelles (doxorubicine) et d'autre part les différences notables de profil de tolérance entre ces molécules afin d'assurer à la patiente dans le cadre de ses droits et préférences l'information la plus claire et la plus complète à fortiori si son choix en dépend.

En conclusion :

Le Caelyx® (doxorubicine liposomale pégylée) n'est pas substituable, par le Myocet® (doxorubicine liposomale non pégylée), tant en raison de données cliniques différentes notamment en termes d'efficacité et de tolérance qu'en raison d'AMM non substituables et ce quelle que soit la ligne métastatique,

Le Caelyx® peut être remplacé, en monothérapie, par les anthracyclines conventionnelles non liposomales non pégylées (doxorubicine et epirubicine) dans des situations cliniques prédéfinies et sous réserve d'un risque cardiotoxique connu, évalué régulièrement et d'un profil de tolérance différent dont il importe de vérifier avec la patiente son acceptabilité.