

REFERENTIEL PAR MEDICAMENT

OMIT

Bretagne – Pays de la Loire

Alimta[®]

Avastin[®]

Campto[®]

Eloxatine[®] (et génériques)

Erbitux[®]

Gemzar[®]

Herceptin[®]

Mabthéra[®]

Nexavar[®]

Tarceva[®]

Taxol[®] Paxène[®] (et génériques)

Taxotère[®]

Velcade[®]

Version intégrale

06 10 2008

SOMMAIRE

Préambule	2
Alimta [®]	5
Avastin [®]	8
Campto [®]	19
Eloxatine [®] (et génériques)	25
Erbitux [®]	34
Gemzar [®]	39
Herceptin [®]	53
Mabthéra [®]	58
Nexavar [®]	60
Tarceva [®]	61
Tyverb [®]	62
Taxol [®] , Paxène [®] (et génériques)	63
Taxotère [®]	74
Velcade [®]	85

Préambule

Déclinaison du référentiel **digestif INCa** le 1^{er} mars 2007
Déclinaison du référentiel **thoracique INCa** le 20 septembre 2007
Déclinaison du référentiel sein INCa le 6 10 2008

Le référentiel OMIT est constitué de 3 situations :

AMM

SMA : Situation Médicale Acceptée

SMJ : Situation Médicale à Justifier

Le référentiel INCa

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 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 :

I. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

II. Situation temporairement acceptable : protocole thérapeutique temporaire (PTT)

III. Situation non acceptable : rapport bénéfice/risque défavorable

Pour les classes II et III, cette classification est attribuée au référentiel sur la base de l'analyse des données cliniques disponibles. 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 II, 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 molécule, 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.

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 cancérologie) ;
- 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 les patients.

Le référentiel digestif INCa officiel a été publié en janvier 2007 selon les données cliniques disponibles à la date du 1^{er} décembre 2006.

Le référentiel poumon INCa officiel a été publié le 17 juillet 2007 selon les données cliniques disponibles à la date du 30 avril 2007.

Le référentiel sein INCa officiel a été publié en août 2008 selon les données cliniques disponibles à la date du 6 juin 2008.

Le décret sur le contrat de bon usage paru en août 2005 fait état de 3 catégories :

Catégorie 1 : AMM

Catégorie 2 : Protocoles AFSSAPS, HAS et INCa

Catégorie 3 : Prescriptions, en dehors de l'AMM et des protocoles définis par l'AFSSAPS, la HAS et l'INCa, à argumenter par les données de la littérature ou des travaux des sociétés savantes.

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 ».

Le nouveau référentiel OMIT B PL décline les situations du **référentiel national INCa** en tenant compte des impératifs d'actualisations. Les Institutions sont averties des mises à jour successives de l'Observatoire.

- **AMM**
- **PTT** : Situations temporairement acceptables (uniquement pour le digestif)
durée maximale de 4 ans avec réévaluation
les SMA OMIT demeurent pour les autres organes dans l'attente des autres référentiels
- **SNA** : Situations Non Acceptables
Bénéfice / risque défavorable
- **SMJ** : Situations Médicales à Justifier
= catégorie 3 du décret CBU : situations INCa avec insuffisance de données

Les prescriptions des patients en séjour limité suivent cette nouvelle classification. En cas de SMJ, l'établissement n'a pas à fournir de justificatif puisqu'il n'est pas à l'origine de la prescription.

Toutes les situations sont établies hors essai clinique.

Les **SNA** feront l'objet d'une large information par l'OMIT auprès des prescripteurs afin de les sensibiliser au rapport bénéfices/ risques jugé défavorable par l'INCa.

Précisions concernant le Référentiel de Bon Usage en Oncologie Thoracique

Généralités :

- Les situations cliniques identifiées ont été les suivantes :
 - 1- Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :
 - 0o CBNPC en situation adjuvante
 - 1o CBNPC localement avancé non résécable ou non opérable (radiothérapie- chimiothérapie concomitante)
 - 2o CBNPC localement avancé ou métastatique en première ligne
 - 3o CBNPC localement avancé ou métastatique après chimiothérapie(s) antérieure(s)
 - 4o CBNPC localement avancé ou métastatique en rechute
 - 1- Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) :
 - 0o CBPC limité au thorax
 - 1o CBPC diffus
 - 2o CBPC après chimiothérapie(s) antérieure(s)
 - 1- Mésothéliome :
 - 0o Mésothéliome pleural malin résécable
 - 1o Mésothéliome pleural malin non résécable en première ligne
 - 2o Mésothéliome pleural malin non résécable après chimiothérapie(s) antérieure(s)
 - Le classement des indications des diverses molécules hors GHS a été déterminé en s'appuyant entre autres sur la réflexion conduite par le board POUMON de l'INCa sur les stratégies thérapeutiques.
 - 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.
- Concernant l'oncologie thoracique, le concept de chimiothérapie néoadjuvante a été validé par le board des pathologies pulmonaires à l'INCa. La décision éventuelle de proposer une chimiothérapie néoadjuvante 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 bénéfices-risques est défavorable (classement en III) ou lorsque le choix d'un autre schéma représenterait une perte de chance pour le patient.

Référentiel OMIT B PL

Alimta[®] pemetrexed

Création le 22 novembre 2005

Modifications le 11 mai 2006

Déclinaison du référentiel **digestif INCa** le 1^{er} mars 2007

Modifications le 1^{er} mars 2007, 30 mars 2007, 9 octobre 2007

Déclinaison du référentiel **thoracique INCa** le 20 septembre 2007

AMM CBNPC avril 2008. Décisions Comité de Pilotage 27 mars 2008, 22 mai 2008

Déclinaison du référentiel sein INCa le 6 10 2008

Présentation : Pdr. Inj. 500mg

Prix CEPS JO 24/12/04 : 1 200 €

Coût moyen de traitement :

14 700 € (6 cycles, mésothéliome),

4 900 € à 9 800 € (2 à 4 cycles, poumon non à petits cellules prétraité)

AMM

- **Mésothéliome pleural malin non résécable** : Alimta[®], en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure (Nicholas 03).
- **Alimta[®], en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde** (Scagliotti Conference Lung Cancer 07)
- **Alimta[®] est indiqué en monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde** (Hanna 04).
Posologie de 500 mg/m² toutes les 3 semaines.

Situations temporairement acceptables PTT (**digestif, thoracique, sein**) / SMA OMIT B PL (ou autres organes)

- **Mésothéliome péritonéal, maladie orphanique.**
- **Mésothéliome pleural malin non résécable** chez les patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure, en association à carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine (Cérésoli 06).
- **Toutes posologies.**

Situations Non Acceptables SNA (**digestif, thoracique, sein**)

- **Cancer colorectal métastatique**
- **Cancer du pancréas avancé ou métastatique**
- **Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique**
- **Cancers du sein toutes situations.**

Situation Médicale à Justifier SMJ = Situation III du décret CBU : Situations avec insuffisance de données INCa (**digestif, thoracique, sein**)

- **Mésothéliome malin**
 - Après chimiothérapie(s) antérieure(s)
 - Associations autres que AMM et PTT
 - Monothérapie : justifiée si CI aux sels de platine
- **CBNPC localement avancé ou métastatique**
 - Associations autres que AMM et PTT
- **Cancer bronchique à petites cellules**
- **Localisations et situations non citées dans AMM, PTT et SMA.**

Les études citées dans le paragraphe des SMJ ont fait l'objet de discussions entre praticiens des forums spécialisés. Elles ne sont pas suffisantes pour justifier l'utilisation de Alimta® dans ces situations médicales. Il est donc souhaitable que pour ces situations, ainsi que les autres situations hors AMM, hors SMA et hors PTT, des échanges prospectifs aient lieu entre les praticiens sur le forum OMIT pour discuter de l'évolution des données scientifiques (vous pouvez joindre la permanence de l'OMIT au : 02-41-35-28-68).

De nouvelles données sont nécessaires pour justifier, après consensus, de ces situations

***RECOMMANDATIONS / ARGUMENTAIRES**

Situations temporairement acceptables PTT (digestif, thoracique, sein) / SMA OMIT B PL (actualisations ou autres organes)

PTT digestifs

➤ **Mésothéliome péritonéal, maladie orpheline** (Janne 05 Cagliotti GV 03 Vogelzang NJ 03 Karthaus M 06)

Tolérance : Ne disposant pas de donnée de sécurité dans le traitement du mésothéliome péritonéal, l'utilisation par analogie anatomopathologique doit conduire le prescripteur à une prudence particulière, à dépister et à prendre toute mesure correctrice en utilisant les données de sécurité observées lors de l'utilisation du produit dans le cadre de l'AMM.

Le pemetrexed possède une AMM dans le mésothéliome pleural, en association avec le cisplatine, apportant par rapport au cisplatine seul un bénéfice de qualité de vie et de survie (Vogelzang 2003). Il n'y a pas de raison de penser que l'efficacité soit différente dans le mésothéliome péritonéal, où quelques études pilotes suggèrent une efficacité comparable.

La sécurité dans cette maladie orpheline est déduite des autres utilisations.

Afin de réduire la survenue et la sévérité des réactions cutanées, une corticothérapie devra être administrée la veille, le jour même et le lendemain de l'administration du pemetrexed. Les patients traités doivent recevoir également une supplémentation en vitamines, en particulier acide folique et vitamine B12 intramusculaire.

PTT thoraciques

➤ **Mésothéliome pleural malin non résecable chez des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure, en association à carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine.**

Ce protocole temporaire se base sur les données présentées par l'étude de Ceresoli et col. publiée en 2006 et dont le résumé est présenté ci-après :

Phase II multicentrique, non comparative, 102 patients atteints d'un mésothéliome malin non résecable et non prétraités.

Pemetrexed à 500 mg/m² + carboplatine (AUC=5) tous les 21 jours.

Taux de réponse objective 19/102 (18.6%)

Délai sans progression de la maladie : 6.5 mois

Survie globale 12.7 mois

La toxicité a été principalement hématologique avec la survenue de neutropénies de grade 3 ou 4 dans 9.7 % du total de cycle ou d'anémies de grade 3 ou 4 dans 3.5 % du total de cycle.

Cet essai rapporte des résultats assez comparables par rapport à ceux observés chez des patients traités par l'association pemetrexed-cisplatine² que ce soit en terme d'efficacité (médiane de survie de 12.1 mois et survie sans progression de 5.7 mois pour pemetrexed-cisplatine) ou de tolérance.

En conclusion, l'association pemetrexed-carboplatine peut être considérée comme une alternative acceptable en cas de contre-indication documentée à cisplatine dans le traitement du mésothéliome malin non résecable chez des patients non prétraités.

Expertise de la sécurité et de la tolérance : L'association pemetrexed-carboplatine présente un spectre de toxicité moins important par rapport des données retrouvées dans le RCP pemetrexed- cisplatine. En cas de contre-indication au cisplatine, il n'y a pas d'objection de sécurité concernant l'utilisation du carboplatine.

Situations Non Acceptables SNA (digestif, thoracique, sein)

SNA digestives

➤ **Cancer colorectal métastatique** (Cripps C 1999 John W 00)

➤ **Cancer du pancréas avancé ou métastique** (Miller KD 00 Richards DA 04)

Le pemetrexed n'a qu'une activité très faible dans les cancers colorectaux et pancréatiques (où il n'apporte pas de bénéfice de survie en association à la gemcitabine).

SNA sein

Une étude (Ma CX et al) de phase II de l'association pemetrexed-gemcitabine sur une série de 59 patientes a montré un bénéfice clinique dans le cancer du sein métastatique chez des patientes prétraitées par anthracyclines et taxanes.

Une autre étude de phase II (Llombart-Cussac A et al) évaluant l'efficacité et la tolérance du pemetrexed en 1ère ligne de chimiothérapie selon deux schémas posologiques dans les cancers du sein avancés ou métastatiques, a montré des taux de réponses faibles (17% et 15,6%). Les publications disponibles à ce jour montrent un taux de réponse insuffisant par rapport aux alternatives thérapeutiques. Par conséquent, l'utilisation de pemetrexed n'est pas acceptable actuellement dans le traitement des cancers du sein.

Situation Médicale à Justifier SMJ = Situation III du décret CBU : Situations avec insuffisance de données INCa (digestif, thoracique, sein)

Situations thoraciques hors-AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Etat des données au 04/07/07

➤ **Cancer bronchique à petites cellules**

Peu de données.

➤ **Mésothéliome malin après chimiothérapie(s) antérieure(s)**

Pas de données.

Références bibliographiques :

Nicholas J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003;21:2636-44.

Hanna N et al. Randomized phase III of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:1589-97.

Janne PA et al. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: outcomes of an expanded access program. Clin Lung Cancer 2005;7:40-6.

Scagliotti GV et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2003;21:1556-61.

Vogelzang NJ et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2003;21:2636-44.

Janne PA et al. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: outcomes of an expanded access program. Clin Lung Cancer 2005;7:40-6.

Karthaus M et al. Pemetrexed (A)/platinum for patients with advanced malignant peritoneal mesothelioma (AbM)--The Bielefeld experience. J Clin Oncol. 2006;24 (18S, part II):4151.

Cripps C et al. Phase II study of first-line LY231514 (multi-targeted antifolate) in patients with locally advanced or metastatic colorectal cancer: an NCIC Clinical Trials Group study. Ann Oncol. 1999 ;10:1175-9.

John W et al. Activity of multitargeted antifolate (pemetrexed disodium, LY231514) in patients with advanced colorectal carcinoma: results from a phase II study. Cancer 2000;88:1807-13.

Miller KD et al. Phase II study of the multitargeted antifolate LY231514 (ALIMTA, MTA, pemetrexed disodium) in patients with advanced pancreatic cancer. Ann Oncol. 2000;11:101-3.

Richards DA et al. A randomized phase III study comparing gemcitabine + pemetrexed versus gemcitabine in patients with locally advanced and metastatic pancreas cancer. J Clin Oncol. 2004;22,14S (14S): 4007

Cerésoli GL et al. A phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2006 Mar 20;24(9):1443-8.

Vogelzang NJ et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2003 Jul 15;21(14):2636-44.

Zinner RG et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in the first-line treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. Cancer 2005; 104:2449-56.

Ma CX et al. Randomized phase II trial of three schedules of pemetrexed and gemcitabine as front-line therapy for advanced nonsmall-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005; -37.

Shepherd FA et al. Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first-line therapy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Cancer 2001; 92:595-600.

Manegold C. et al. Front-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with MTX (LY231514, pemetrexed disodium, ALIMTA) and cisplatin: a multicenter phase II trial. Ann Oncol 2000; 11:435-40.

Bogart JA et al. A randomized phase II study of radiation therapy, pemetrexed, and carboplatin with or without cetuximab in stage III non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2006; 7:285-7.

Mornex F. Role of pemetrexed given with radiotherapy. Rev Pneumol Clin 2005; 61:4S18-9.

Scagliotti G et al. phase II study of pemetrexed plus cisplatin versus gemcitabine plus cisplatin in chemonaïve patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Thoracic Oncology, 12th World Conference on Lung Cancer, Séoul, Korea, september 2-6 2007.2(8)Supplement 4:S306, August 2007, abstract PRS_03.

Ma CX et al. A phase II study of a combination of pemetrexed and Gemcitabine in patients with metastatic breast cancer : An NCCTG study ASCO 2004 Abstr N° 639

Llombart-Cussac A, Martin M, Harbeck N, Anghel RM, Eniu AE, Verrill MW et al. A randomized, double-blind, phase II study of two doses of pemetrexed as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. Clin Cancer Res 2007 ; 13 : 3652-3659.

Référentiel OMIT B PL

Avastin® bevacizumab

Création le 19 janvier 2006

Modifications le 13 avril 2006, 11 mai 2006, 12 octobre 2006, 9 octobre 2007

Déclinaison du référentiel **digestif INCa** le 1^{er} mars 2007 . Modifications le 30 mars 2007

Déclinaison du référentiel **thoracique INCa** le 20 septembre 2007. AMM colorectal février 2008, AMM rein février 2008.

Déclinaison du référentiel sein INCa le 6 10 2008

Présentation : 25mg/ml, fl 4ml et 16 ml

Prix CEPS JO 22/09/05 : 348,10 € et 1 280,95 €

Coût moyen d'un traitement, colon : 2400€/ mois, sein : 4100€/ mois

AMM

- **Avastin® (bevacizumab) est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine*** (RCP février 2008)
Posologie bevacizumab : 5 mg/kg ou 10 mg/kg administré une fois toutes les 2 semaines, soit à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg administré une fois toutes les 3 semaines.
- Traitement de première ligne, chez les patients atteints de **cancer du sein métastatique**, en association au paclitaxel* (Miller 07 RCP avril 2007)
***Avastin® peut cependant être poursuivi en monothérapie d'entretien après un traitement de 1^{ère} ligne en association au paclitaxel dans les cancers du sein métastatiques.**
Posologie : bevacizumab : 10 mg/kg/14 jours ou 15 mg/kg/21 jours et paclitaxel : 90 mg/m²/J1 J8 J15
- Traitement de première ligne, en association à une chimiothérapie à base de platine, chez les patients atteints de **cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute**, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (Sandler 07 AVAIL ASCO 07) (AMM septembre 2007)
Posologie : bevacizumab : 7.5 mg/kg ou 15 mg/kg/21 jours
- **En association à l'interféron alfa-2a, en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.** (RCP février 2008 Escudier 07)
Posologie bevacizumab : 10 mg/kg/14 jours

Situations temporairement acceptables PTT (**digestif, thoracique, sein**) / SMA OMIT B PL (ou autres organes)

- **Cancer du rein métastatique**
Après échec d'une immunothérapie à raison de 10 mg/kg/14jours (Yang 03)
- **Gliomes malins réfractaires**
Associé à l'irinotécan (Vredenburgh Res 07)
SMA à réserver aux patients jeunes, en bon état général et capable de comprendre la toxicité. Pas d'essai en cours. A donner à titre exceptionnel.

Situations Non Acceptables SNA (**digestif, thoracique, sein**)

- **CCR métastatique :**
Bevacizumab 5-FU/ LV au-delà de la 2^e ligne après échec irinotécan et oxaliplatine (Chen JCO 06)
Bevacizumab seul , sans être associé à une chimiothérapie, quelle que soit la ligne de traitement, y compris en adjuvant (à l'exception des essais thérapeutiques) (Giantonio ASCO 06).
- **Cancer bronchique non à petites cellules dans les formes épidermoïdes ou à potentiel hémorragique important**
- **Cancer bronchique à petites cellules**
- **Cancers du sein métastatiques, en monothérapie d'« emblée ».**

Situation Médicale à Justifier SMJ (actualisations) = Situation III du décret CBU : Situations avec insuffisance de données INCa (digestif, thoracique, sein)

- **Traitement adjuvant** après résection d'un cancer colorectal*(essai AVANT en cours)
- **CBNPC non épidermoïde et à potentiel hémorragique faible**
en phase péri-opératoire : néoadjuvant, adjuvant
en radiochimiothérapie concomitante
- **CBNPC localement avancé ou métastatique**
après chimiothérapies antérieures
- **Mésothéliome pleural malin**
- **Cancers du sein métastatiques en association à la capecitabine**
- **Cancers du sein métastatiques en association au docetaxel, en 1ère ligne de chimiothérapie**
L'OMIT justifie cette alternative en cas de contre-indication au paclitaxel.
- **Bevacizumab en intra-péritonéal est considéré comme NON justifié** (Etudes avec faible effectif de patients, risque de toxicité, les laboratoires Roche envisagent un essai)
- **Cancers gynécologiques**
- **ORL**
- **Localisations et situations non citées dans AMM, SMA et PTT**
- **Posologies hors AMM, hors PTT et hors SMA**

Les études citées dans le paragraphe des SMJ ont fait l'objet de discussions entre praticiens des forums spécialisés. Elles ne sont pas suffisantes pour justifier l'utilisation d'Avastin® dans ces situations médicales. Il est donc souhaitable que pour ces situations, ainsi que les autres situations hors AMM, hors SMA et hors PTT, des échanges prospectifs aient lieu entre les praticiens sur le forum OMIT pour discuter de l'évolution des données scientifiques (vous pouvez joindre la permanence de l'OMIT au : 02-41-35-28-68).

De nouvelles données sont nécessaires pour justifier, après consensus, de ces situations

***RECOMMANDATIONS / ARGUMENTAIRES**

Ages des patients atteints d'un CCR :

Proportion très importante entre 50 et 80 ans avec un maximum entre 70 et 80 ans. Les patients traités par bevacizumab ont plutôt moins de 70 ans (données OMIT 1^{er} sem 2007)

AMM

➤ **Cancer colorectal métastatique**

Recommandations OMIT B PL :

Avastin est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine depuis février 2008. L'OMIT B PL rappelle qu'il n'y a pas de bénéfice en survie globale en 1^{ère} ligne avec bevacizumab Folfox par rapport Folfox seul (Cassidy JCO 2008). Il semble donc raisonnable de garder cette association en 2^{ème} ligne (Giantonio JCO 2007).

Par ailleurs, dans cette indication, des études en cours concernant les associations de thérapies ciblées avec bevacizumab ne permettent pas cette utilisation en pratique courante.

INCa : FOLFOX + bevacizumab 5 mg/kg comme chimiothérapie de 1ère ligne métastatique avec un protocole associant 5-FU/acide folinique/oxaliplatine (FOLFOX) chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique et n'ayant pas reçu de bevacizumab antérieurement.

La tolérance du bevacizumab lorsqu'il est associé à une chimiothérapie de type FOLFOX ne devrait pas être différente de celle de l'association bevacizumab avec irinotécan et 5-FU. Dans les bases de données BRITIC (Hedrick 06) et FIRST-BEAT (Kozloff 06), la toxicité du bevacizumab a été rapportée globalement pour l'ensemble des protocoles utilisés et pas spécifiquement pour le protocole FOLFOX. Les associations à base d'oxaliplatine représentent toutefois la majorité des protocoles utilisés aux USA. En termes d'efficacité, la comparaison indirecte d'études de phase II randomisées (TREE 1 sans bevacizumab et TREE 2 avec bevacizumab) suggère une efficacité meilleure avec adjonction de bevacizumab (Hochster et al 2006), sans toxicités différentes de celles habituellement observées avec le bevacizumab. Les taux de réponse sont supérieurs de 10 à 15 % avec le

bevacizumab (TREE 2) et la survie sans progression paraît allongée de 1 à 4 mois. Le caractère historique de ces comparaisons les rend toutefois scientifiquement incertaines.

L'étude NO16966 " A randomised 2x2 factorial phase III trial of Xelox vs Folfox + bevacizumab or placebo in first-line metastatic colorectal cancer " a fait l'objet d'une communication à l'ESMO 2006 (Cassidy). Il s'agit d'une grande étude portant sur 1401 patients, tous OMS 0 ou 1 (pas d'OMS 2), d'âge relativement jeune (moyenne d'âge 61 ans), atteints de cancers colorectaux métastatiques. Le critère principal de l'étude était la survie sans progression. Les deux objectifs principaux de l'étude étaient, d'une part l'évaluation de la non infériorité de Xelox vs Folfox : la non infériorité est atteinte si la limite inférieure de l'IC 97,5% $\leq 1,23$, et d'autre part la supériorité de l'adjonction de bevacizumab à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (Xelox et Folfox) : la supériorité est atteinte si $p < 0,025$. En terme de résultats, Xelox est non inférieur à Folfox en terme de survie sans progression. Il y a nettement plus de diarrhée de grade 3-4 dans le bras XELOX, mais moins de neutropénies et de neutropénies fébriles.

Concernant l'adjonction du bevacizumab, celui-ci amène un allongement significatif (1,4 mois) de la survie sans progression. **Une analyse en sous-groupes ne montre pas de bénéfice significatif à l'adjonction du bevacizumab dans le bras FOLFOX, alors que ce bénéfice est significatif dans le bras XELOX.** La comparaison indirecte de cette étude avec celle d'Hurwitz, qui avait randomisé IFL versus IFL + bevacizumab, suggère une possible moindre efficacité du bevacizumab lorsqu'il est administré avec l'Oxaliplatine. Une comparaison FOLFIRI + bevacizumab versus FOLFOX + bevacizumab donnerait toutefois une réponse plus appropriée. La différence entre cette étude et celle d'Hurwitz ne semble pas liée à la sélection des patients et pourrait résulter de la poursuite du bevacizumab jusqu'à progression dans l'étude Hurwitz (77 % des patients dans Hurwitz vs 46 % dans NO16966). Aucun résultat en termes de différence de survie et de qualité de vie n'est connu. Cette étude a été publiée dans le JCO 2008.

➤ CBNPC

Une étude de phase III multicentrique, randomisée (ECOG) a été conduite pour comparer l'association bevacizumab (15 mg/kg à J1 toutes les 3 semaines) + carboplatine (AUC = 6) + paclitaxel (200 mg/m²) versus carboplatine (AUC = 6) + paclitaxel (200 mg/m²), chez 855 patients (424 avec bevacizumab versus 431) atteints d'un CBNPC non épidermoïde, sur 6 cycles.

Dans le groupe bevacizumab, la survie a été de 12.5 mois versus 10.2 mois ($p = 0.0075$) ; le taux de réponse : 27 % versus 10 % ($p < 0.0001$) et le délai sans progression de la maladie : 6.4 mois versus 4.5 mois ($p < 0.0001$).

L'incidence d'hémorragie a été plus élevée dans le groupe bevacizumab : 4.5 % versus 0.7 %. Il y a eu 10 décès liés au traitement : tous dans le groupe bevacizumab dont 5 dus à une hémoptysie.

En conclusion, cette étude montre chez les patients présentant un CBNPC non épidermoïde une augmentation des taux de réponse et du délai médian jusqu'à progression de la maladie. L'incidence des hémorragies est plus élevée dans le groupe bevacizumab.

Résumé de l'étude :

Auteur principal +année	Type d'étude Nombre de patients	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Résultats
Sandler 2005 Nejm Dec 2006	Phase III randomisée, multicentrique (ECOG) 855 patients atteints d'un CBNPC non épidermoïdes stade IIIB ou IV et non prétraités	Bras 1 (424 patients) : bévacizumab (15 mg/kg à J1 toutes les 3 semaines) + carboplatine (AUC = 6) + paclitaxel (200 mg/m ²) sur 6 cycles. Bras 2 (431 patients) : carboplatine (AUC = 6) + paclitaxel (200 mg/m ²), sur 6 cycles.	Survie globale Taux de réponse Survie sans progression	Survie globale : - Gpe bévacizumab : 12.5 mois - Gpe témoin : 10.2 mois ($p = 0.0075$) Taux de réponse : - Gpe bévacizumab : 27 % - Gpe témoin : 10 % ($p < 0.0001$) Délai sans progression de la maladie : Gpe bévacizumab : 6.4 mois Gpe témoin : 4.5 mois ($p < 0.0001$).

Une étude européenne a été conduite pour comparer l'association bevacizumab – cisplatine – gemcitabine par rapport à cisplatine-gemcitabine (Essai AVAIL). Les résultats ont été présentés en juin 2007 au congrès de l'ASCO.

Cet essai de phase III a confirmé dans le CBNPC avancé, le bénéfice sur la survie sans progression et sur le taux de réponse de bevacizumab associé à la gemcitabine et au cisplatine (GC). Les résultats ont été comparables avec les deux doses de bevacizumab (7,5 mg/kg et 15 mg/kg). Dans cet essai la tolérance de l'association GC au bevacizumab (7,5 mg/kg et 15 mg/kg) a été acceptable avec des taux faibles d'hémoptysies/hémorragies

pulmonaires graves (0.6%) dans le groupe placebo, 5 (1.5%) dans le groupe bevacizumab 7,5mg, 3 (0.9%) dans le groupe bevacizumab 15mg.

Les données sur la survie globale sont non disponibles à ce jour.

Le Comité de Pilotage OMIT est très perplexe par rapport à cette AMM, la posologie à 15 mg étant plus toxique et la survie globale n'étant pas encore connue à ce jour dans l'étude AVAIL.

➤ **Cancer du sein :**

Un comité consultatif de la FDA a estimé le 5 décembre 2007 que le rapport bénéfices/risques d'Avastin* (bévacizumab, Genentech, groupe Roche) n'était pas favorable dans le cancer du sein, recommandant donc à l'agence de rejeter la demande d'extension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Les experts se sont en particulier penchés sur les résultats de l'essai E2100, comparant le bévacizumab ajouté au paclitaxel seul chez 722 patientes, qui a montré une amélioration de la survie sans progression mais pas de la survie totale. De fait, dans les documents présentés au comité consultatif, la FDA avait insisté sur la toxicité d'Avastin*, le groupe de patientes prenant le médicament connaissant une augmentation de 20% du nombre d'effets secondaires graves (hypertension, caillots, infarctus). Selon les équipes de la FDA, la mortalité pouvant être attribuée à Avastin* uniquement était de 1,7% contre 0% dans le groupe sous paclitaxel. La FDA a finalement accordé une extension d'AMM en février 2008.

➤ **Cancer du rein à cellules claires : AVOREN :** bevacizumab + IFN-alpha versus IFN-alpha + placebo en 1^e ligne (Escudier A3 ASCO 07).

Phase III randomisée en double aveugle

N=649

Bras A : bevacizumab : 10mg/kg et interféron a2a 9 MIU x3 / semaine (1 an)

Bras B : interféron a2a 9 MIU x3 / semaine (1 an) et placebo

RO 31% vs 13% p<0.0001

Survie sans progression médiane : 10.2 versus 5.4 mois p<0.0001 HR=0.63 (*mais non significatif dans mauvais pronostic*)

Pas encore de résultat en survie globale pour le bras beva+IFN

Le forum urologie et le comité OMIT sont favorable pour les bons pronostics et les pronostics intermédiaires, les mauvais pronostics relevant d'une autre thérapeutique (Toricef® temsirolimus)

Situations Non Acceptables SNA (digestif, thoracique, sein)
--

SNA digestives

➤ **Cancer colorectal métastatique après échec de l'irinotécan et de l'oxaliplatine au delà de la deuxième ligne de chimiothérapie pour maladie métastatique**

Une étude du NCI (Chen) montre que l'association 5-FU/acide folinique/bevacizumab en troisième ligne est inefficace. Après analyse des 100 premiers patients inclus (sur 339), le taux de réponse a été de 1% (mail de l'ASCO du 4 octobre 2005).

➤ **Utilisation du bevacizumab seul, sans être associé à une chimiothérapie, quelle que soit la ligne de traitement, y compris en adjuvant (à l'exception des essais thérapeutiques).**

Les données disponibles (dont l'essai ECOG3200 Giantonio) n'ont pas démontré l'intérêt du bevacizumab en monothérapie dans le cancer colorectal métastatique.

SNA thoraciques

➤ **Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) dans les formes épidermoïdes ou à potentiel hémorragique important***

L'étude de phase II randomisée (Johnson 2004) a comparé l'association bévacizumab + carboplatine + paclitaxel versus carboplatine + paclitaxel chez 99 patients atteints de CNBPC avancé : 32 patients ont reçu 7.5 mg/kg de bévacizumab et 35 patients ont reçu 15 mg/kg de bévacizumab associé dans les 2 cas à carboplatine AUC = 6 + paclitaxel 200 mg/m² toutes les 3 semaines ; 32 patients ont reçu l'association carboplatine + paclitaxel sans bévacizumab.

Comparée au bras contrôle, l'association bévacizumab (15mg/kg) + carboplatine + paclitaxel a :

- un taux de réponse plus important : 31.5 % vs 18.8 %,
- un délai médian jusqu'à progression plus grand : 7.4 vs 4.2 mois,
- une augmentation modeste de la survie : 17.7 vs 14.9 mois.

En termes de tolérance, l'hémorragie est le principal effet secondaire (hémorragie cutanéomuqueuse, hémoptysie).

Les manifestations hémorragiques et notamment la survenue d'hémoptysie sévère ont été surtout observées dans la sous-population des patients avec une forme épidermoïde de CBNPC.

Ce type de CBNPC figure parmi les critères d'exclusion pour les études de phase III qui ont été conduites ultérieurement.

➤ **Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)**

La FDA a publié le 21 avril 2007 une note rapportant la survenue de deux cas de fistules trachéoœsophagiennes raves (dont un mortel) observés au cours d'un essai ouvert associant bevacizumab et radiothérapie chez 29 patients ayant un CBPC.

SNA sein

Cancers du sein métastatique, en monothérapie d'« emblée » :

Une seule étude (Cobleigh MA) concernant l'utilisation du bevacizumab en monothérapie dans les cancers du sein métastatiques, a été publiée. Il s'agit d'une étude phase I/II d'escalade de dose de bevacizumab en monothérapie tous les 15 jours.

Cet essai a inclus 75 patientes comparant bevacizumab aux doses de 3 mg/kg (n=18) vs 10 mg/kg (n=41) vs 20 mg/kg (n=21) jusqu'à progression. Les objectifs principaux étaient la tolérance et le taux de réponse (1)

Critère	3 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
RC (n, %)	0	1 (2,4)	0
RP (n, %)	1 (5,6)	4 (9,8)	1 (6,3)
RC-RP-stabilisation à 22 S. (n, %)	2 (11)	7 (17)	3 (19)
Durée de réponse (mois)	3,1	5,5	8
Survie médiane (mois)	14	12,8	7,6

Evènements	3 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
HTA (n, %)	4 (22)	7 (17)	3 (19)
Protéinurie (n, %)	1 (6)	1 (2)	1 (6)
Thrombose (n, %)	0	2 (5)	0
Saignement (n, %)	0	0	0
IC/cardiomyopathie (n, %)	0	1 (2)	1 (6)
Céphalée (n, %)	0	0	3 (19)

Cette étude a montré une certaine activité du bevacizumab dans le traitement du cancer du sein avec un profil de tolérance correcte, avec toutefois une médiane de survie inversement corrélée à la dose.

La publication disponible à ce jour relative à l'utilisation de bevacizumab en monothérapie d'« emblée » dans le cancer du sein métastatique montre un bénéfice inférieur par rapport aux alternatives thérapeutiques. Par conséquent, l'utilisation de bevacizumab dans cette situation n'est pas acceptable actuellement.

Situation Médicale à Justifier SMJ = Situation III du décret CBU : Situations avec insuffisance de données INCa (digestif, thoracique, sein)

Situations digestives hors-AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Etat des données au 1/12/2006.

➤ **Traitement adjuvant après résection d'un cancer colorectal**

L'essai AVANT, une phase III internationale testant le bevacizumab avec des protocoles de type XELOX et FOLFOX en adjuvant après résection d'un cancer du côlon, avait été temporairement fermé aux inclusions après analyse de la mortalité à 60 jours. Les conclusions du comité de surveillance de cette étude, après analyse des données de mortalité à 60 jours a autorisé la reprise des inclusions sur la base des données suivantes : après exclusion des décès par cancer colique, la mortalité a été de 0,8 % dans le bras FOLFOX, 0,5% dans le bras FOLFOX/Bevacizumab et 1,05% dans le bras XELOX/Bevacizumab. La mortalité à 60 jours, toutes causes confondues, a été de 0,3 % dans le bras FOLFOX, 0,4 % dans le bras FOLFOX/Bevacizumab et 0,5 % dans le bras XELOX/Bevacizumab, ce qui est en adéquation avec les données des autres études menées en adjuvant du cancer colorectal. Les autorités françaises ont autorisé la reprise de l'étude après amendement ad hoc du protocole AVANT. Ces données de **tolérance, ajoutées à l'inconnue sur le gain éventuel d'efficacité, ne permettent pas la prescription de bevacizumab en adjuvant en dehors d'une étude de recherche clinique.**

Situations thoraciques hors-AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Etat des données au 04/07/07

➤ **Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde et à potentiel hémorragique faible, en phase péri-opératoire : néoadjuvant, adjuvant**

Pas d'étude clinique.

➤ **Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde et à potentiel hémorragique faible, en radiochimiothérapie concomitante**

Pas d'étude clinique.

➤ **Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après chimiothérapies antérieures**

Données disponibles : une étude de phase I/II (Herbst 2005) chez 40 patients (34 patients à la phase II) présentant un CBNPC stade IIIB/IV déjà traité :

Phase I : erlotinib 150 mg/jour VO + bévacizumab 15 mg/kg IV tous les 21 jours,

Phase II : efficacité et tolérance du schéma posologique.

Il y a eu une réponse partielle chez 8 patients (20 % ; IC95 % : 7.6 à 32.4 %) et la maladie est restée stable chez 26 patients (65 % ; IC95 % : 50.2 à 79.8 %).

La survie médiane a été 12.6 mois, et la survie sans progression de la maladie de 6.2 mois. Les effets indésirables rapportés ont été : éruption cutanée, diarrhée, protéinurie.

En conclusion, il s'agit d'une étude de phase I/II sur une petite cohorte qui montre une activité de l'association erlotinib + bévacizumab. Il est nécessaire d'avoir d'autres données pour confirmer l'utilisation de cette association dans cette situation.

➤ **Mésothéliome pleural malin (MPM)**

Pas d'étude clinique.

Situations sénologiques hors-AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Etat des données au 06/06/08

➤ **Cancers du sein métastatique en association à la capecitabine (Bevacizumab + capecitabine vs capecitabine, en métastatique 2ème & 3ème ligne. Miller KD)**

Cette étude de phase III randomisée (Miller et al) a inclus 462 patientes comparant bevacizumab à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines plus capecitabine (n=232) Vs capecitabine seule (n=230) jusqu'à progression. L'objectif principal était la survie sans progression et pour les objectifs secondaires, le taux de réponse, la durée de la réponse et la survie globale.

Critère		Capecitabine + Bevacizumab	Capecitabine +	
Réponse %	Investigateurs	30,2 %	19,1%	p= 0.006
	Revue indépendante	19,8%	9,1%	p=0.001
Survie sans progression (mois)		4,86	4,17	P=0.857
Survie médiane (mois)		15,1	14,5	

Il existe une augmentation significative du taux de réponse mais aucune différence significative quant à la survie sans rechute (objectif principal) et la survie globale entre les deux groupes.

Toxicité grade 3/4	Capecitabine + Bevacizumab	Capecitabine
HTA (n, %)	17,9%	0,5%
Protéinurie (n, %)	0,9%	0%
Thrombose (n, %)	5,6%	3,7%
Saignement (n, %)	0,4%	0,5%
IC/cardiomyopathie (n, %)	3%	1%
Syndrome main-pied (n, %)	27,5%	24,2%
Nausée (n, %)	2,6%	1,9%

➤ **Cancers du sein métastatiques en association au docétaxel, en 1ère ligne de chimiothérapie [Miles DW].**

Il s'agit d'une étude de phase III, en double aveugle, randomisée, multicentrique (Miles et al) ayant inclus 736 patientes ayant comparé l'efficacité du bevacizumab associé au docétaxel en 1ère ligne de traitement des cancers du sein métastatiques, avec comme critère principal la survie sans progression et comme critères secondaires la survie globale, le temps jusqu'à échec du traitement, le taux de réponse, la durée de réponse, la toxicité et la qualité de vie.

Les patientes incluses dans l'étude ont été randomisées dans trois bras parallèles. Trois schémas de traitement ont ainsi été comparés :

1. docétaxel 100 mg/m² + placebo toutes les 3 semaines (n=241)
2. docétaxel + bévacizumab 7.5 mg/kg toutes les 3 semaines (n= 248)
3. docétaxel + bévacizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines (n= 247).

L'administration de ces trois schémas de traitement s'est réalisée durant 9 cycles puis un traitement associant bévacizumab + placebo a été administré à l'ensemble des patientes jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité imposant l'arrêt du traitement.

Les résultats de cette étude ont montré un faible bénéfice en terme d'amélioration de la survie sans progression dans les deux groupes bévacizumab avec une médiane de survie à 8.8 mois pour le groupe traité par bévacizumab à la dose de 15 mg/kg, une médiane de survie de 8.7 mois pour le groupe traité par bévacizumab à 7.5 mg/kg (p= 0.0099 et p= 0.0318), contre 8.0 mois pour le bras recevant docétaxel + placebo. Le suivi médian a été de 11 mois.

Le taux de réponse a été de 63 % dans le groupe traité par bévacizumab 15 mg/kg, de 55% dans le groupe traité par bévacizumab à 7.5 mg/kg (p=0.0001 et 0.0295) et de 44% dans le groupe recevant docétaxel + placebo.

En terme de toxicité, le taux de survenue d'effets secondaires de grade 3 et plus a été de 74, 8 % pour le bras recevant bévacizumab 15 mg/kg, de 74.1 % pour le groupe traité par bévacizumab 7.5 mg/kg contre 67% pour le bras traité par docétaxel + placebo.

Critère	D + PL	D + BV 7.5 mg/kg	D + BV 15 mg/kg
Survie sans progression (en mois)	8.0	8.7 HR= 0.79 p=0.0318	8.8 HR=0.72 p=0.0099
Taux de réponse (%)	44	55 p=0.0295	63 p=0.0001
Evénements	D + PL	D + BV 7.5 mg/kg	D + BV 15 mg/kg
Effets secondaires grade ≥3 (%)	67	74.1	78

Abstracts et publications bevacizumab

➤ **Etude phase III pivot Hurwitz Engl J Med 2004, 350(23).**

C'est l'étude pivotale. Elle a permis l'obtention de L'AMM

Elle comporte 814 patients.

Les critères d'inclusion sont relativement drastiques

1. PS 0 à 1.
2. Fonctions rénale, hépatique et cardiaque normales, sans dysfonctionnement hématologiques.

Les patients sont en première ligne métastatique, n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Age moyen 59 ans, 26% des patients ont reçu une chimio adjuv et 14.5% une radiothérapie.

Bras A IFL (I 125 mg/m², 5-FU 500 mg/m² acide folinique 20 mg/m², 4 s sur 6) + bevacizumab (5mg/kg IV toutes les 2 s) (l'IFL est différent du schéma utilisé en Europe et surtout dans notre pays mais était le protocole de référence à l'époque aux Eus)

Bras B : IFL (idem)

Médiane survie globale : 20.3 mois (A) versus 15.6 mois (B) HR=0.66 ; p=0.00004

Médiane survie sans progression : 10.55 mois versus 6.24 mois HR=0.54 ; p<0.00001

Taux et durée de réponse 44.8% 10.4 mois versus 34.8% 7.1 mois, p=0.0036 et p=0.0014

84.9% de toxicité grade 3 et 4 versus 74% (10.9% en plus dans le bras bevacizumab)

11% HTA grade 3 versus 2.3%

3.1% d'hémorragies versus 2.5%

19.4% d'accidents thrombotiques versus 16.2

Protéinurie : 26.5% versus 21.7%

Perforation gastro-intestinal : 1.5% (6 patients) versus rien

Traitement après progression : 97 patients ont reçu FOLFOX après progression sous bevacizumab IFL et 109 après IFL. La survie globale est alors de 25.1 mois vs à 22.2 mois (Hedrick⁸⁷)

➤ **Etude phase II de support : Kabbinavar FF and al J Clin Oncol 2005, 23:16.**

Les 209 patients ne sont pas candidats à un traitement par irinotécan et présentent au moins un des critères suivants : âge > 65 ans, ATCD de radiothérapie du bassin ou de l'abdomen, PS>1, albuminémie initiale <3.5g/dl.

Bras A : 5-FU (500 mg/m²)/AF (500 mg/m²) 6 s. sur 8 + bevacizumab 5mg/kg IV toutes les 2 s.

Bras B : 5-FU/AF (idem)

Médiane survie globale : 16.6 mois (A) versus 12.9 mois (B) HR=0.79 ; p=0.16

Médiane survie sans progression 9.2 mois versus 5.5 mois HR=0.50 ; p=0.0002

Taux et durée de réponse 26% 9.2 mois versus 15% 6.8 mois p=0.055 et p= 0.88

87% de toxicité grade 3 et 4 versus 71% (16% en plus dans le bras bévacizumab)

16% HTA grade 3 versus 2.9%

5% d'hémorragies versus 2.9%

10% d'accidents artériels thrombotiques versus 5%

Malgré le fait que ces patients n'étaient pas éligibles à l'irinotécan en première ligne, ce produit a été donné à cette série de patients en deuxième ligne dans 50% des cas.

➤ **Etude ECOG 3200 Giantonio présentée à l'ASCO 2005 : CCR métastatique, Avastin haute dose associé au FOLFOX 4 en L2.**

Abstract à l'ASCO GI 2005, l'ASCO 2005, ASCO 2006 (réduction des doses). Etude publiée au JCO 07. Il s'agit d'une PHASE III.

828 patients ont été inclus dans cette étude.

La dose de Bevacizumab est différente de la dose de l'AMM (10 mg/kg toutes les 2 semaines vs l'AMM qui est 5 mg/kg toutes les 2 semaines).

Il s'agit de patients ayant un PS excellent pour une deuxième ligne : PS 0 à 1 (95%) et 2 (5%).

Aucun patient n'a reçu d'Avastin en première ligne.

Les patients ont été prétraités par irinotécan seul ou associé à 5-FU/LV, 26% ont reçu une radiothérapie. Pas de maladie cardiovasculaire active.

Age médian 62 ans

Bras A : bevacizumab (10mg/kg ttes les 2 s) + FOLFOX4

Bras B : FOLFOX 4

Bras C : bevacizumab (idem)

	Folfox + beva 290	Folfox289	P value
Survie globale	12.5 mois	10.7 mois	0.0024
	Grade III /Grade IV	Grade III ; Grade IV	
HTA	5.2% /1.0%	1.7%/<1.0%	
Neuropathie	14.9%/<1.0%	8.4%/1%	

Médiane SG : 12.5 mois (A) versus 10.7 mois (B) HR=0.76 ; p=0.0024

Médiane SSP 7.2 mois (A) vs 4.8 mois (B) vs 2.7 mois (C) HR=0.64 ; p<0.0001

Taux de réponse 21.8% (A) vs 9.2% (B) vs 3% (C), p<0.0001

Toxicité :

5.2% HTA grade 3 (A) vs 1.7% (B) vs 6.8% (C)

3.1% d'hémorragies grade 3 (A) vs <1% (B) vs 2.1% (C)

14.9% de neuropathies (A) vs 8.4% (B) vs <1% (C)

9% thrombose grade 3 (A) vs 3% (B) vs 0% (C)

Perforation gastro-intestinale: 1% (3 patients) (A) vs 0 (B) vs 1.3% (C)

Bras bevacizumab seul à raison de 10 mg/kg inefficace en 2^e ligne.

Cet essai nous montre un gain statistique en survie mais aux prix d'effets secondaires et de toxicité accrue.

INCa : bevacizumab et FOLFOX en 2^e ligne : tolérance : dans le cadre de l'utilisation d'Avastin pour le traitement en 2^{ème} ligne du cancer colorectal métastatique, il est recommandé aux prescripteurs une attention particulière en termes de surveillance et dépistage des effets indésirables, du fait de la posologie éventuellement plus élevée et de l'association à l'oxaliplatine et ce, en particulier lorsque les caractéristiques des patients sont différentes de celles étudiées lors des essais (âge).

L'étude ECOG 3200, rapportée à l'ASCO 2005, comparait Folfox 4 avec et sans bevacizumab 10 mg/kg (FOLFOX 4 = oxaliplatine 85 mg/m², acide folinique 200 mg/m² puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min le tout à J1, puis 5 FU 1200 mg/m² en perfusion continue de 44 h tous les 14 jours). Elle a montré une augmentation significative du taux de réponses objectives au FOLFOX 4 avec l'adjonction de bevacizumab (21,8 % versus 9,2 % ; p < 0,0001). Il a été également observé un allongement de la survie sans progression (7,2 mois versus 4,8 mois ; p < 0,0001). Il y a également un allongement de la survie globale des patients traités par FOLFOX 4 + bevacizumab (12,9 mois versus 10,8 mois pour FOLFOX 4 sans bevacizumab; p = 0,0018). A signaler qu'il s'agissait de patients relativement jeunes (âge médian 62 ans) et classés OMS 0 ou 1 dans 95 % des cas. Par contre, il y avait un troisième bras avec du bevacizumab en monothérapie à la dose de 10 mg/kg qui a été fermé précocément en raison d'une médiane de survie sans progression courte (3,5 mois), suggérant une efficacité insuffisante (Giantonio ASCO 2005).

La modification consistant à **recommander 5 mg/kg** dans cette situation, se base sur :

- Dans l'étude E3200 une diminution de dose à 5 mg/kg était recommandée en cas d'HTA ou d'hémorragie de grade =2, de thrombose ou de protéinurie > à 2 g/j ayant diminué à moins de 0,5 g/j, ou d'anomalie hépatique de grade =3 ayant diminué à un grade = 1. La dose de bevacizumab a été réduite à 5 mg/kg dans 55,8% des cas du bras FOLFOX4 + bevacizumab 10 mg/kg (Giantonio B et al 2006). La survie globale et la survie sans progression n'ont pas été différentes entre les patients avec ou sans diminution de dose (pas de réduction vs.

réduction : survie globale 12,9 vs. 13,6 mois ; survie sans progression 7,3 vs.7,4 mois).

- l'absence de rationnel pour utiliser 10 mg /kg en association avec une chimiothérapie et sur l'absence d'études comparatives de phase III comparant 5mg/kg vs. 10 mg/kg en association avec une chimiothérapie dans le cancer colorectal métastatique.

- Les données de la phase II randomisée de première ligne, FUFOL bevacizumab 5 mg/kg vs 10 mg/kg, qui étaient plutôt en faveur de la faible dose.

- l'impact économique qui accompagnerait cette prescription à 10 mg/kg

Remarque importante concernant la tolérance :

Il faut garder à l'esprit que l'étude principale support de l'AMM en première ligne (5-fluorouracile/acide folinique /irinotécan avec ou sans bevacizumab ; Hurwitz et al. 2004) a été menée chez des patients atteints d'un cancer colorectal, en bon état général, **OMS 0-1**, d'âge médian inférieur (59,5 ans) à celui habituellement rencontré en pratique clinique, n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique et sans comorbidité ni cardiovasculaire ni rénale. Il faut également rappeler le risque significativement accru de perforation gastro-intestinale en cas de tumeur en place (3,3%), d'antécédent de diverticulite, de radiothérapie abdominale ou pelvienne ou de carcinose péritonéale (Sugrue et al 2006).

Dans tous les cas, il faut être attentif aux contre-indications et précautions d'emploi du bevacizumab, en particulier en cas d'antécédent thromboembolique. Il faut informer ces patients des risques potentiels du traitement, en particulier accidents thromboemboliques artériels (SOR 2006). Dans les essais randomisés, chez ces patients, le risque de thrombose artérielle est accru par le bevacizumab surtout après 65 ans : 8,5% versus 2,9% sans bevacizumab, contre 2,1% et 1,4% à moins de 65 ans (données de la FDA).

➤ **TREE 1&2, Hochster MD, actualisé au symposium ASCO GI 2006 et à l'ASCO 2006, CCR métastatique 1^e ligne**

Il s'agit d'études successives de phase II randomisées et non des phases III

TREE 1, 150 patients sans Avastin Age médian 62 ans PS 0 à 1
mFOLFOX 6 versus bFOL versus XELOX

Thérapie adjuvante : 43% vs 16% vs 27%

Taux de réponses objectives : 46.9% (p=0.0049) vs 32% vs 37.5%

TREE 2, 210 patients, Age médian 62 ans PS 0 à 1

Ajout bevacizumab 5 mg/kg ttes les 2s au mFOLFOX et BFol et 7.5 mg/kg ttes les 3s au CAPEOX

Thérapie adjuvante : 23% vs 32% vs 31%

Réduction des doses de 5-FU et capécitabine (50 mg/m²)

Taux de réponses objectives : 52.1% vs 34.3% vs 45.8%

Toxicité grade 3/4 (incidence globale) : 84.5% vs 74.3% vs 76.4%

Toxicité supplémentaire / TREE 1 : HTA, perforation gastro-intestinale, thrombose

Bevacizumab 5-FU/ LV en L3 inefficace après échec irinotécan et oxaliplatine (Chen 06)

Bevacizumab seul à raison de 10 mg/kg inefficace en 2^e ligne (Giantonio 05)

Il est primordial d'effectuer un interrogatoire complet sur les antécédents du patient en matière d'accident thromboembolique, d'HTA mal contrôlée, de saignement digestif.

Le délai d'attente après chirurgie recommandée est de 28 jours au moins. Ce chiffre a été publié dans l'expérience des investigateurs de l'étude de Hurwitz³³ dans le J Surgical Oncology de septembre 2005 et du JCO d'août 2005 (Ellis 05)

Risques encourus pour les patients : accidents vasculaires, thrombose, perforations intestinales.

Le risque de thrombose artérielle est augmenté après 65 ans.

➤ **First B.E.A.Trial : Incidence of gastrointestinal perforations and bleeding in patients starting bevacizumab treatment in first line mCRC without tumour resection : preliminary results from the First BEATrial. Kretschmar ASCO GI 2006.**

Cette étude a inclus dans le cadre des différentes études 1915 patients dans 40 pays avec des chimiothérapies comme FOLFIRI, FOLFOX et /ou une fluoropyrimidine.

Des résultats sont connus pour 1603 patients. La médiane de suivi est de 6,7 mois.

Ces patients avaient ou non une tumeur en place.

Les perforations et les saignements sont survenus sur tumeur en place quelque soit le protocole de chimiothérapie.

	Patients : 1603	Resection : 1373	Non résectué : 223
Perforation digestive	1.5%	1.1%	3.6%
Perforation au site Tumoral	0.2%	NA	1.8%
Saignement digestif grade 3-5	0.9%	0.7%	2.2%
Saignement digestif au site tumoral	0.5%	NA	3.6%
Décès par perforation ou saignement	0.6%	0.4%	0.9%

L'existence de stent en place n'a pour l'instant pas été renseigné et est en cours d'analyse. Attendons la publication.

Références bibliographiques :

Giantonio B.J. et al : High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol. 2005 ; 2. Oral présentation.

Essais TREE 1 TREE 2 Hochster HS and al. Safety and efficacy of bevacizumab when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol. 2005, 3515. Oral présentation.

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotécan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004 ;350:2335-42.

Miller KD et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 792-799

Sandler A B and al : randomized phase II/III Trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC # 704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial - E4599 Lung cancer highlights from ASCO 2005; The Oncologist 2006; 11:39-50

Yang JC and al : a randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 2003 ;349:427-431

Hedrick EE and al : Post-progression therapy (PPT) effect on survival in AVF2107, a phase III trial of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol. 2004, 3517. Poster Discussion.

Chen HX et al : phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer (CRC) : an NCI Treatment Referral Center trial (TRC-0301). J Clin Oncol July 2006; 24(21):3354-3360

Hurwitz H, Scappaticci FA and al : Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol*. 2005 Sep 1;91(3):173-80

Ellis LM and al : Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):4853-5.

Kretzschmar A, Cunningham D, Berry S et al. Incidence of gastrointestinal perforation and bleeding in patients starting bevacizumab treatment in first line mCRC without primary tumour resection : preliminary results from the First BEATrial ASCO GI 2006

Giantonio B.J. et al : Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1539-44.

Impact of bevacizumab dose reduction on clinical outcomes for patients treated on the Eastern Cooperative Oncology Group's Study E3200. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol. 2006; 3538. Oral présentation.

Hochster HS : Results of the TREE-2 cohort: Safety, tolerability, and efficacy of bevacizumab added to three oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Proc Gastr Annu Meet Am Soc Clin Oncol. 2006; 244. Poster présentation.

Saltz LB, Cassidy J and al : Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):2013-9.

On behalf of the XELOX-1/NO16966 investigators. European Society for Medical Oncology 2006 Ann Oncol 2006 17 (Suppl 9): LBA3

Hochster HS and al Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE-Study. *J Clin Oncol*, 2006 ; 24, 18S (Part I): 3510

Hedrick E and al : Safety of bevacizumab plus chemotherapy as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: Updated results from a large observational registry in the US (BRiTE). *J Clin Oncol*, 2006 ; 24, 18S (Part I): 3536

Kozloff M and al. Efficacy of bevacizumab plus chemotherapy as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer : Updated results from a large observational registry in the US (BRiTE). *J Clin Oncol*, 2006 ; 24, 18S (Part I): 3537

Sandler A and al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14;355(24):2542-50. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007 Jan 18;356(3):318.

Manegold, J. and al. Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704, *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: LBA7514.

Johnson DH et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 (11) : 2184-91.
<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Avastin>, consulté le 24 mai 2007.

Herbst RS et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 (11) : 2544-55.

Sugrue M.and al. Risk factors for gastrointestinal perforations in patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab plus chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2006 ; 24, 18S (Part I): 3535

Conroy T and al. Bulletin de synthèse de veille 2005 Recommandations pour la pratique clinique : prise en charge par chimiothérapie palliative de première ligne des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. *Bull Cancer* 2006; 93:197-200.
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/125085s451bl.pdf>

Escudier B and al. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon- α 2a vs placebo/interferon- α 2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 3

Vredenburgh J and al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007 Feb 15;13(4):1253-9

Cobleigh MA et al. A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30 (5 suppl; 16) : 117-24

Miles DW, Chan A, Romieu G, Dirix LY, Cortes J, Pivot X et al. Randomized double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab (BV) with docetaxel (D) or D with placebo (PL) as 1st-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC) : AVADO. *Asco Annual Meeting* 2008 ; Abstract No: LBA1011.

Référentiel OMIT B PL

Campto[®] irinotécan

Création le 19 janvier 2006

Modifications le 13 avril 2006, le 11 mai 2006, le 12 octobre 2006, 9 octobre 2007

Déclinaison du référentiel **digestif INCa** le 1^{er} mars 2007

Déclinaison du référentiel **thoracique INCa** le 20 septembre 2007

Déclinaison du référentiel sein INCa le 6 10 2008

Présentations : 100mg/5ml et 40mg/2ml

Prix CEPS JO 10/05/05 : 200 € et 80 € HT

AMM

➤ **Traitement des cancers colorectaux avancés :**

En association avec le 5-FU et l'acide folinique chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour le stade avancé de leur maladie,

Posologie : 180 mg/m² toutes les 2 semaines

En monothérapie après échec d'un traitement ayant comporté du 5-FU

Posologie : 350 mg/m² toutes les 3 semaines

➤ **Traitement des cancers colorectaux métastatiques :**

En association avec le 5-FU, l'acide folinique et le bevacizumab (Hurwitz 04)

Posologie : *irinotécan* : 180 mg/m² toutes les 2 semaines

bevacizumab : 5 mg/kg toutes les 2 semaines

En association avec le cetuximab chez les patients exprimant le récepteur EGFR après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan (Cunningham 04).

Posologie : *irinotécan* : 180 mg/m² toutes les 2 semaines

cetuximab : 250 mg/m² hebdomadaire après la dose initiale.

NB : voir fiches Référentiel INCa / OMIT bevacizumab et cetuximab pour l'association avec irinotécan

Situations temporairement acceptables PTT (**digestif, thoracique, sein**) / SMA OMIT B PL

➤ **CCR métastatique**

1^{ère} ligne, protocoles FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX.

2^e ligne, protocole FOLFIRI après progression ou en cas de toxicité sous FOLFOX

Association justifiée avec raltitrexed si CI ou toxicité au 5-FU (Aparicio 03) (cf fiche raltitrexed INCa)

➤ **Gliomes malins réfractaires**

Associé au bevacizumab (Vredenburgh 07)

A réserver aux patients jeunes, en bon état général et capable de comprendre la toxicité. Pas d'essai en cours. A donner à titre exceptionnel.

➤ **CABI** : avec cisplatine (Culine 03)

➤ **Toutes posologies**

Situations Non Acceptables SNA (**digestif, thoracique, sein**)

➤ **Cancer colorectal en situation adjuvante**

➤ **Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique**

➤ **Cancers du sein toutes situations.**

Situation Médicale à Justifier SMJ = Situation III du décret CBU : Situations avec insuffisance de données INCa (digestif, thoracique, sein)

- **Cancer de l'estomac avancé inopérable ou métastatique**
- **Cancers de l'œsophage**
- **Cancer du pancréas exocrine localement avancé ou métastatique**
- **CBNPC, mésothéliome, cancer bronchique à petites cellules** (Saijo 03; Goto 04, Ando 04)
- **Cancers gynécologiques**
- **ORL**
- **Rein, vessie, prostate, testicule**
- **Localisations et situations non citées dans AMM, PTT et SMA**

Les études citées dans le paragraphe des SMJ ont fait l'objet de discussions entre praticiens des forums spécialisés. Elles ne sont pas suffisantes pour justifier l'utilisation du Campto[®] dans ces situations médicales. Il est donc souhaitable que pour ces situations, ainsi que les autres situations hors AMM et hors PTT, des échanges prospectifs aient lieu entre les praticiens sur le forum OMIT pour discuter de l'évolution des données scientifiques (vous pouvez joindre la permanence de l'OMIT au : 02-41-35-28-68).

De nouvelles données sont nécessaires pour justifier, après consensus, de ces situations

***RECOMMANDATIONS / ARGUMENTAIRES**

Agés des patients atteints d'un CCR :

Proportion très importante entre 50 et 80 ans avec un maximum entre 70 et 80 ans.

Situations temporairement acceptables PTT (digestif, thoracique, sein) / SMA OMIT B PL

PTT digestifs

- **Cancer colorectal métastatique en 1ère ligne, utilisation de l'irinotécan en association avec le 5FU et l'oxaliplatine (protocoles FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX).**

En maladie métastatique, une étude multicentrique menée sur 244 patients a démontré la supériorité de la triple association FOLFOXIRI (irinotécan 165 mg/m² à J1, oxaliplatine 85 mg/m² à J1, acide folinique 200 mg/m² à J1, et 5FU 3200 mg/m² en perfusion continue sur 48h; reprise à J15) par rapport à l'association LV5FU2-irinotécan. La toxicité a été augmentée, en particulier diarrhées (20 % versus 12 %) et neutropénie de grade 3-4 (50 % versus 26 %). Aucun décès toxique n'a été observé. Le taux de réponse a été de 66 % dans le bras FOLFOXIRI contre 41 % dans le bras FOLFIRI. La survie sans progression a été significativement augmentée (9,8 mois versus 6,9 mois). Une tendance à l'amélioration de la qualité de vie est observée dans les 2 bras. La médiane de survie a été de 22,6 mois dans le bras FOLFOXIRI versus 16,7 mois dans le bras FOLFIRI (p=0,032).

Une augmentation significative du taux de résection secondaire R0 a aussi été observée (15% versus 6%), particulièrement en cas de métastases hépatiques exclusives (36% versus 12%; p= 0,017). Ce taux important de résécabilité pour des métastases hépatiques à la limite de la résécabilité avait déjà été observé en phase II (Ychou 2003, Quénet 2004) avec le protocole similaire FOLFIRINOX (irinotécan 180 mg/m² à J1, oxaliplatine 85 mg/m² à J1, acide folinique 200 mg/m² à J1, 5FU en bolus 400 mg/m² à J1 et 5FU 2400 mg/m² en perfusion continue sur 46h; reprise à J15), comme pour le protocole FOLFOXIRI (Masi 2006). Par contre des doses plus faibles du protocole FOLFOXIRI (irinotécan 150 mg/m² à J1, oxaliplatine 65 mg/m² à J2, acide folinique 200 mg/m² à J2 et J3, 5FU en bolus 400 mg/m² à J2 et J3 et 5FU 600 mg/m² en perfusion continue sur 22h à J2 et J3; reprise à J15) n'ont pas amené de bénéfice de survie en phase III dans une étude grecque (Souglakos 2006).

➤ **Cancer colorectal métastatique en seconde ligne après progression ou en cas de toxicité sous association oxaliplatine-5FU-acide folinique, en association au 5FU et à l'acide folinique (protocole FOLFIRI)**

Une étude de phase III, randomisant 344 patients présentant un cancer colorectal métastatique et non encore traités, n'a pas montré de différence d'efficacité, en première ligne, entre les schémas FOLFIRI et FOLFOX4 (Colucci G, et al.2005). Une autre étude (Tournigand C, et al 2004) de phase III a comparé, chez des patients présentant un cancer colo-rectal métastatique et non encore traités, la succession FOLFOX6 puis FOLFIRI lors de la progression (survie médiane 20.6 mois) à la succession FOLFIRI puis FOLFOX6 (survie médiane 21.5 mois). La différence n'était pas statistiquement significative alors que 220 patients avaient été randomisés et elle ne l'était pas non plus pour le taux de réponse et la survie sans progression à la fin de la première et de la seconde ligne. Cette étude a été interprétée comme montrant un effet non différent des deux séquences thérapeutiques, et comme donnant la possibilité de choisir, en fonction de profils de toxicités différents, l'un ou l'autre schéma en première ou seconde ligne.

Situations Non Acceptables SNA (digestif, thoracique, sein)

SNA digestives

➤ **Cancer colorectal en situation adjuvante**

Aucune des études rapportées à ce jour n'a permis de montrer une supériorité de l'association 5FU-AF-Irinotecan par rapport au 5FU-AF :

- CALGB C89803 (Saltz et coll ASCO 2004) avec IFL
- PETACC 3 où la différence n'est significative que dans un sous-groupe de patients après ajustement (non prévu au protocole) sur le T et le N (Van Cutsem ASCO 2005)
- FFCO/ACCORD 02: (M. Ychou et coll ASCO 2005).

Compte tenu des risques toxiques de l'association 5FU-AF-Irinotecan (neutropénies sévères : 28,2% vs 6%, diarrhées sévères : 12% vs 6%, plus de décès précoces dans le bras irinotecan et de l'absence de bénéfice en survie (63,3% vs 60,3% HR : 0,89), l'attitude à garder, en cas de toxicité contre-indiquant la poursuite de l'oxaliplatine en adjuvant, est le relais par un protocole LV5 FU2 ou capécitabine .

SNA sein

Aucun essai de phase II ou III n'a démontré l'intérêt de cet agent cytotoxique dans le cancer du sein. Chez des patientes pré-traitées par anthracyclines et taxanes, le taux de réponse est inférieur à 10% [Okubo]. Une seule étude montre un taux de réponse significatif dans cette population [Perez]. Les autres publications concernent des cas isolés non significatifs [Enomoto, Doihara, Taguchi] et une utilisation en combinaison dans des protocoles de chimiothérapie [Fraci, Stathopoulos, Agelaki].

Les publications disponibles à ce jour montrent un taux de réponse insuffisant par rapport aux alternatives thérapeutiques. Par conséquent, l'utilisation de l'irinotecan n'est pas acceptable actuellement dans le traitement des cancers du sein.

Situation Médicale à Justifier SMJ = Situation III du décret CBU : Situations avec insuffisance de données INCa (digestif, thoracique, sein)

Situations digestives hors- AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Etat des données au 1/12/2006.

➤ **Cancer de l'estomac avancé inopérable ou métastatique**

On dispose pour cette situation :

D'une phase III (Dank et al. ASCO GI 2006) qui conclut à la non infériorité en survie globale, à une tendance non significative à la supériorité en temps jusqu'à progression et à une meilleure tolérance de l'association 5FU/acide folinique + irinotecan vs 5FU-Cisplatine.

D'une phase II randomisée (Bouché 04) qui conclut, en première ligne métastatique, à la supériorité de 5FU/AF + irinotecan en taux de réponse, survie globale et survie sans progression.

D'une métaanalyse (Wagner ASCO GI 2006) qui conclut que l'irinotecan améliore la survie de manière non significative par rapport à une chimiothérapie sans irinotecan (RR : 0,88 ; p : 0,19).

On peut, enfin, en rapprocher le résultat de l'étude de Moehler ASCO 2006 où la capecitabine remplace le 5FU/AF et qui conclut également à la non-infériorité de l'association avec irinotecan par rapport à 5FU/Cisplatine.

Moehler (2005) a également comparé cette association 5FU/AF + irinotecan (ILF) avec ELF, ILF étant supérieur en survie globale et en survie sans progression.

Cependant, à l'analyse des données complètes, la commission d'AMM a refusé l'AMM demandée pour l'utilisation de l'irinotecan dans le cancer gastrique localement avancé inopérable ou métastatique.

L'utilisation de l'irinotecan dans le cancer gastrique relève donc de la recherche clinique, les patients éligibles pour cette molécule pouvant être inclus dans l'étude comparative FFCD-GERCOR-FNCLCC-AERO 0307 : FOLFIRI versus ECC (épirubicine-cisplatine-capécitabine).

➤ **Cancers de l'oesophage**

Pour les adénocarcinomes, les arguments sont les mêmes que ceux développés plus haut pour le cancer gastrique.

L'irinotecan ne doit pas être utilisé hors recherche clinique dans les carcinomes épidermoïdes où son efficacité n'a pas été clairement démontrée.

➤ **Cancer du pancréas exocrine localement avancé ou métastatique**

L'essai de phase III gemcitabine +/- irinotecan (irinogem) (Rocha Lima et al. 2004) n'a pas montré davantage de survie. Il en est de même dans une seconde étude (Stathopoulos 2006). Une étude de phase II encourageante (T. Conroy et al. 2005) avec l'oxaliplatine (Folfirinox) justifie l'utilisation dans le cadre d'un protocole de recherche clinique (Accord 11). Il n'y a donc pas d'indication pour l'irinotecan hors protocole de recherche.

Situations thoraciques hors- AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Etat des données au 04/07/07

Les données ne sont pas suffisantes dans le CBNPC. Dans le mésothéliome malin en 1^{ère} ligne, seule une étude de phase II non comparative sur 15 patients est disponible. Par ailleurs, il existe une multiplicité des médicaments dans le CBNPC et un médicament de la même classe (Topotécan) est disponible pour les CBPC.

Actions cellulaires

➤ **Irinotecan**

Stabilise le complexe topoisomérase I-ADN, empêchant la réplication de l'ADN. Métabolisé au niveau hépatique par des carboxylésterases en SN38, 1000 fois plus actif, il est ensuite conjugué par l'UGT1A1 en SN38G. Agent phase S dépendant. Les porteurs du syndrome de Gilbert, présentant un polymorphisme de la TATA box du gène de l'UGT1A1, présentent une diminution de l'activité de cette enzyme. Le SN38 étant alors difficilement éliminé sous forme conjuguée, ces patients sont à haut risque de toxicité.

➤ **5-FU**

Afin de mieux comprendre l'activité du fluorouracile, il faut rappeler que l'uracile joue un double rôle fondamental dans les tissus à croissance rapide : d'une part, en étant le précurseur (via la thymidilate-synthétase) de la thymine, base nécessaire à la synthèse d'ADN qui préside à la division cellulaire ; d'autre part, en entrant dans la composition des ARNs qui président à la synthèse des protéines et des enzymes cellulaires.

Ainsi, le fluorouracile exerce plusieurs effets antimétaboliques :

tout d'abord, il est métabolisé en 5-fluorodéoxyuridine 5'-monophosphate (FdUMP) qui, en présence de 6-méthyltétrahydrofolate, se lie à la thymidilate-synthétase, bloquant la méthylation de l'uracile en thymine, provoquant ainsi une inhibition de la synthèse d'ADN qui freine la prolifération cellulaire ;

d'autre part, il est phosphorylé et triphosphaté (FUTP) et incorporé à la place de l'uracile dans les ARNs, entraînant des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse de protéines et d'enzymes et de la production de coenzymes inefficaces et de ribosomes immatures ;

enfin, le fluorouracile inhibe l'uridine-phosphorylase.

La survenue d'accident toxique aigu très sévère (stomatite, diarrhée, neutropénie, encéphalopathie), parfois mortel, survenant à la première administration de 5-FU, doit faire évoquer un déficit de l'activité dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme participant au catabolisme du 5-FU

➤ **Acide folinique**

Potentialisation des effets, à la fois cytotoxiques et indésirables du fluorouracile.

Prévention toxicité

➤ **Prévention des risques de toxicité aux fluoropyrimidines**

Cette recherche combine une approche génétique (recherche des mutations du gène de la Dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)) et une approche phénotypique par évaluation du rapport UH₂/U qui permet en cas de déficit de déterminer la dose à administrer à la première cure. La recherche de ce déficit s'effectue avant tout traitement aux fluoropyrimidines. Un délai de 10 jours est demandé avant d'initier le traitement.

➤ **Prévention des risques de toxicité à l'irinotécan**

Le génotypage du gène de l'UGT1A1 est indispensable avant tout traitement par irinotécan. 10% de la population caucasienne et 20% de la population africaine sont porteurs d'un syndrome de Gilbert (patient 7/7) et donc à risque de toxicité. Le dépistage s'effectue à partir d'une simple prise de sang 10 jours avant le début du traitement (échantillon envoyé par courrier). En cas de syndrome de Gilbert une diminution de 30% de la dose d'irinotécan est préconisée. Cette recherche fait partie des recommandations de la FDA aux Etats Unis.

Ces recherches permettent de repérer les patients non atteints de déficit ou bien du syndrome de Gilbert et donc d'augmenter leur dose de 5FU et d'irinotécan.

Références bibliographiques :

- Cunningham D** and al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 : 337-45.
- Hurwitz H**, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ;350:2335-42.
- Aparicio J** and al : multicenter phase III trial evaluating a three-weekly schedule of irinotecan plus raltitrexed in patients with 5-fluorouracil refractory advanced colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2003 ;14:1121-25.
- Bouche O** and al : randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer : a federation francophone de cancerologie digestive group study- FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004 ;22(21):4319-28.
- Pozzo C** and al : irinotecan in combination with 5-FU and folinic acid or cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma : results of a randomized phase II study. *Annals Oncology* 2004 ;15:1773-81.
- Moehler M** and al : randomized phase II evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (IFL) vs 5-fluorouracil, leucovorin and etoposide (ELF) in untreated metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 2005 ;92:2122-28.
- Kim ST** and al : salvage chemotherapy with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin for taxane and cisplatin-refractory, metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 2005 ;92:1850-54.
- Miki T** and al : irinotecan plus cisplatin has substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors. *Cancer* 2002 ;95:1879-1885.
- Pectasides D** and al : oxaliplatin and irinotecan plus granulocyte-colony stimulating factor as third-line treatment in relapsed or cisplatin-refractory germ-cell tumor patients : a phase II study. *Europ Urology* 2004 ;46:216-221.
- Saijo N** and al : progress in treatment of small-cell lung cancer : role of CPT-11. *Br J Cancer* 2003 ;89:2178-83.
- Goto K** and al multi-institutional phase II trial of irinotecan, cisplatin and etoposide for sensitive relapsed small-cell lung cancer *Br J Cancer* 2004 ;91:659-65.
- Ando M** and al : weekly administration of irinotecan plus cisplatin for refractory or relapsed small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004 ;44 121-27.
- Köhne CH** and al : irinotecan is active in chemonaïve patients with metastatic gastric cancer : a phase II multicentric trial. *Br J Cancer* 2003; 89:997-1001.
- Dank M** and al : randomized phase III trial of irinotecan + 5-FU/folinic acid vs CDDP + 5-FU in advanced gastric cancer patients. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol.* 2005 ; 4003. Présentation orale.
- Culine S** and al : Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomized phase II study--trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01). *J Clin Oncol* 2003 Sep 15;21(18):3479-82.
- Falcone A**, and al. The triplet combination of irinotecan, oxaliplatin and 5FU/LV (FOLFIRI) vs the doublet of irinotecan and 5FU/LV (FOLFIRI) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): results of a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (G.O.N.O.). *J Clin Oncol* 2006;24 (18S):3513a
- Masi G** and al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006 ;13:58-65.
- Ychou M** and al. An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/ 5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol.* 2003 ;14:481-9.
- F. Quénet** and et al. Resection of previously unresectable liver metastases from colorectal cancer (LMCRC) after chemotherapy (CT) with CPT-11/L-OHP/LV5FU (Folfoxirinox): A prospective phase II trial. *J Clin Oncol.* 2004 ; 22, (14S) : 3613
- Colucci G** and al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol.* 2005;23:4866-75

Tournigand C and al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22:229-37

Saltz LB and al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). 2004 ASCO Annual Meeting Abstract No:3500

Ychou M and al. A phase III randomized trial of LV5FU2+CPT-11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802) *J Clin Oncol* 2005 ;23 (16S) Part I:3502

Van Cutsem E and al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan / 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (PETACC 3). *J Clin Oncol* 2005 ;23 (16S) Part I:8

Wagner D and al. Combination chemotherapies in advanced gastric cancer: An updated meta-analysis. ASCO 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstr N° 12

Moehler MH and al. Irinotecan/capecitabine versus cisplatin/capecitabine in advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction: Preliminary Results of a randomized German AIO phase II study. ASCO 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstr N° 64

Kambe M and al. A late Phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients with advanced gastric cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993;12:198.

Kohne CH, Thuss-Patience N, Catane R, Klein H, Peretz T, Preusser P et al. Final results of a Phase II trial of CPT-11 in patients with advanced gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:258a.

Shirao K and al. Phase I-II study of irinotecan hydrochloride combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Clin Oncol* 1997;15:921-7

Pozzo C, and al. Irinotecan in combination with CDDP or 5-FU and folinic acid is active in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: final results of a randomized Phase II study [abstract 531]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:134a.

Ajani JA Evolving chemotherapy for advanced gastric cancer. *Oncologist* 2005;10 (suppl 3):49-58.

Rocha Lima CM and al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol.* 2004;22:3776-83.

Stathopoulos GP and al. A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2006 ;95:587-92.

Conroy T and al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer--a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J Clin Oncol* 2005;23:1228-36.

Souglakos J and al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006 ;94:798-805.

Han JY et al. Randomized phase II study of two opposite administration sequences of irinotecan and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2006; 15:106:873-880.

Han JY et al. Phase II study of weekly irinotecan plus capecitabine for chemotherapy-naïve patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2005; 104:2759-65.

Nakano T and al. Cisplatin in combination with irinotecan in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a pilot phase II clinical trial and pharmacokinetic profile. *Cancer.* 1999 Jun 1;85(11):2375-84.

Hanna N and al. A. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006 May 1;24(13):2038-43.

Vredenburgh J and al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007 Feb 15;13(4):1253-9

Okubo S, Kurebayashi J, Sonoo H, Hirono M, Nomura N, Udagawa K et al. Retrospective study on utility of irinotecan hydrochloride in patients with advanced and recurrent breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2003; 30(10):1441-1445.

Perez EA, Hillman DW, Mailliard JA, Ingle JN, Ryan JM, Fitch TR et al. Randomized phase II study of two irinotecan schedules for patients with metastatic breast cancer refractory to an anthracycline, a taxane, or both. *J Clin Oncol* 2004; 22(14):2849-2855.

Enomoto K, Amano S, Sakurai K, Negishi N. Two cases of postoperative local skin recurrence of breast cancer successfully treated with chemotherapy of irinotecan hydrochloride (CPT-11). *Gan To Kagaku Ryoho* 2005; 32(11):1782-1785.

Doihara H, Takashima S, Yokoyama N. Four cases of recurrent breast cancer effectively treated by the new antitumor agent, CPT-11 (irinotecan). *Gan To Kagaku Ryoho* 1994; 21(8):1263-1266.

Taguchi T, Yoshida Y, Izuo M, Ishida T, Ogawa M, Nakao I et al. An early phase II study of CPT-11 (irinotecan hydrochloride) in patients with advanced breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994; 21(1):83-90.

Frasci G, D'Aiuto G, Thomas R, Comella P, Di Bonito M, Lapenta L et al. Biweekly docetaxel-irinotecan treatment with filgrastim support is highly active in anthracycline-Paclitaxel-refractory breast cancer patients. *Oncology* 2005; 68(4-6):391-397.

Stathopoulos GP, Tsavdaridis D, Malamos NA, Rigatos SK, Kosmas C, Pergantas N et al. Irinotecan combined with docetaxel in pre-treated metastatic breast cancer patients: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56(5):487-491.

Agelaki S, Karyda E, Kouroussis C, Ardavanis A, Kalbakis K, Malas K et al. Gemcitabine plus irinotecan in breast cancer patients pretreated with taxanes and anthracyclines: a multicenter phase II study. *Oncology* 2003; 64(4):477-478.

Référentiel OMIT B PL

Oxaliplatine Eloxatine[®] et génériques

Création le 22 novembre 2005

Modifications le 13 avril 2006, le 11 mai 2006, le 12 octobre 2006, 9 octobre 2007

Déclinaison du référentiel **digestif INCa** le 1^{er} mars 2007

Déclinaison du référentiel **thoracique INCa** le 20 septembre 2007. Décisions comité pilotage 27 mars 2008, 22 mai 2008

Déclinaison du référentiel sein INCa le 6 10 2008

Présentations : 100mg et 50mg

Prix CEPS JO 16/06/05 : 437,00 et 218,00 €

AMM

- **Cancers colorectaux (CCR)** métastatiques en association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique.
 - **Traitement adjuvant du cancer colorectal stade III** (début 2005) en association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique après résection complète de la tumeur initiale (MOSAIC 04).
 - Posologie de 85 mg/m² tous les 15 jours (ajustements thérapeutiques jusqu'à 65 mg/m²).
- NB : voir fiche Référentiel INCa / OMIT bevacizumab pour l'association avec l'oxaliplatine

Situations temporairement acceptables PTT (**digestif, thoracique, sein**) / SMA OMIT B PL

- **Cancer des voies biliaires** en association avec gemcitabine (analogie histologique Gercor 04)
- **Cancer estomac avancé ou métastatique*** : **FOLFOX** (Louvet 02, Chao 04, Al Batran 04, Sumpter 05)
EOX : épirubicine oxaliplatine capécitabine (REAL 2)
- **CCR**
Métastatique
1^{ère} ligne, utilisation de l'oxaliplatine en association avec le 5FU et l'irinotecan (protocoles FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX)
Association avec raltitrexed si toxicité ou CI au 5-FU (Cascinu 02) (cf fiche Raltitrexed INCa)
XELOX non inférieur au FOLFOX en 1^{er} ligne sans produit associé (Ducreux ASCO 07 Cassidy ASCO 07)
- **Toutes posologies.**
- **LNH en rechute** (Oki 05, Chau 01, Machoveur 01) (voir référentiel SFH)

Situations Non Acceptables SNA (**digestif, thoracique, sein**)

- **Pas de situation actuellement identifiée en oncologie digestive**
- **Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique**
- **Pas de situation actuellement identifiée en oncologie sein**

Situation Médicale à Justifier SMJ (**actualisations**) = Situation III du décret CBU : Situations avec insuffisance de données INCa (**digestif, thoracique, sein**)

- **CCR**
Néoadjuvant, avancé : considérés comme des stades justifiés par l'OMIT. **Le néoadjuvant relève d'une RCP.**
Adjuvant : Adjuvant stade II Haut risque* (Hickish 04) relève d'une RCP
stades I ou II (non définis à haut risque)
stades II haut risque et stades III : monothérapie et associations autres que AMM
Métastatique :
monothérapie et associations autres que AMM et PTT
associé à la capécitabine en dehors de la 1^{er} ligne

- **Cancer du pancréas** avancé ou métastatique associé à gemcitabine (Louvet 05, Heinemann 06)*
L'OMIT accepte cette association chez les sujets jeunes en bon état général.
- **Cancer du rectum en association avec la radiothérapie** (et le 5-FU, l'UFT ou la capécitabine)
- **Carcinome hépatocellulaire avancé**
- **Cancer de l'œsophage** avancé ou métastatique 2^e ligne* : FOLFOX (à redéfinir avec l'INCa).
- **Cancer des voies biliaires** : monothérapie et associations autres que PTT
- **CBNPC, CBPC, mésothéliome pleural malin après chimiothérapies antérieures et en association au raltitrexed**
- **Cancers du sein en situation métastatique : en monothérapie et en association avec d'autres cytotoxiques**
(Publications insuffisantes : Garufi, Leonardi, Zelek, Pectasides, Delalogue, Gebbia, Kouroussis, Thus-Patience, Petit, Airoidi, Kakolyris, Caruba)
- **Cancer ovaire** (Misset 01) **sein, col utérin**
- **ORL**
- **Anus**
- **Urologie**
- **Localisations et situations non citées dans AMM, PTT et SMA**

Les études citées dans le paragraphe des SMJ ont fait l'objet de discussions entre praticiens des forums spécialisés. Elles ne sont pas suffisantes pour justifier l'utilisation de l'Eloxatine® dans ces situations médicales. Il est donc souhaitable que pour ces situations, ainsi que les autres situations hors AMM, hors SMA et hors PTT, des échanges prospectifs aient lieu entre les praticiens sur le forum OMIT pour discuter de l'évolution des données scientifiques (vous pouvez joindre la permanence de l'OMIT au : 02-41-35-28-68).

De nouvelles données sont nécessaires pour justifier, après consensus, de ces situations.

*RECOMMANDATIONS / ARGUMENTAIRES

Ages des patients

traités par Eloxatine en 2005 :

- 23% entre 51 et 60 ans
- 31% entre 61 et 70 ans
- 33% entre 71 et 80 ans

Situations temporairement acceptables PTT (**digestif, thoracique, sein**) / SMA OMIT B PL

PTT digestifs

- **Cancer des voies biliaires en association avec gemcitabine**

Tolérance : lors de l'utilisation dans le cadre du traitement des cancers des voies biliaires avancé et/ou métastatique, il est recommandé aux prescripteurs une attention particulière aux effets indésirables dont l'intensité et l'incidence peuvent être majorés du fait de l'association de la gemcitabine à l'oxaliplatine

Les études de phase II (André 04, Ychou 06, Nehls 02, 04, Gebbia 05) semblent recouvrir des situations cliniques disparates. Les taux de réponse sont meilleurs dans les études monocentriques et celles n'ayant pas inclus de tumeurs primitives vésiculaires. Aucune étude de phase III n'est disponible. Cependant les données de phase II sont cohérentes et le protocole Gemox semble être la meilleure association possible (contrôle tumoral de 62 %, médiane de survie de 15 mois). Malgré l'absence de phase III, difficile à réaliser dans ces tumeurs rares (3 % des cancers digestifs), le groupe estime qu'il est scientifiquement licite d'utiliser l'oxaliplatine dans les tumeurs primitives des voies biliaires. L'association avec la gemcitabine apparaît être une des plus intéressantes avec de meilleurs résultats même chez les patients déjà prétraités mais avec une toxicité significative. Une attention particulière doit être apportée à cette situation.

- **Cancer gastrique localement avancé ou métastatique :**

Deux études de phase I et au moins 11 études de phase II (Louvet 04, Sumpter 05, De Vita 06, Jatoi 06, Correale 05, Lordick 05, Kim 03, Al-Batran 06, Cunningham 06, Al-Batran 04, Chao 04) ont étudié l'oxaliplatine, le plus souvent en association avec le

5-FU et l'acide folinique dans les cancers gastriques inopérables. La tolérance a été dans l'ensemble bonne. Le taux de réponse varie de 5% (en association avec le raltitrexed) à 50%. La survie globale varie entre 4,5 et 13,3 mois. Deux études randomisées testant oxaliplatine versus cisplatine dans le cancer gastrique ont été présentées à l'ASCO 2006. La première étude, portant sur 220 patients (Al Batran et al 04) a comparé une chimiothérapie de type FOLFOX 6 (sans bolus de 5FU; protocole FLO) à une perfusion hebdomadaire de 5FU hautes doses avec acide folinique et cisplatine 50 mg/m² tous les 15 jours (FLP). L'objectif primaire était d'améliorer la survie sans progression, mais malgré une tendance en faveur de l'oxaliplatine (5,7 mois versus 3,8 mois), cet objectif n'a pas été atteint, la différence n'étant pas significative (p=0,081). Une seconde étude (REAL 2) a comparé cisplatine à oxaliplatine chez 964 patients atteints de cancers oesogastriques. Il s'agissait d'un essai de non infériorité qui conclut à l'absence d'infériorité de l'oxaliplatine sur le cisplatine, les médianes de survie étant comparables autour de 10 mois. La toxicité hématologique de grade 3-4 et les événements thrombo-emboliques ont été réduits dans le bras oxaliplatine, où plus de diarrhées ont été observées. Il n'y a pas de différence de qualité de vie. Le taux de réponse du bras EOX (épirubicine 50 mg/m² et oxaliplatine 60 mg/m² toutes les 3 semaines, capécitabine 625 mg/m² deux fois par jour en continu de J1 à J21) a été de 46,8% et la survie significativement supérieure à celle observée avec le protocole de référence ECF (médiane : 11,2 mois versus 9,9 mois).

➤ **Cancer colorectal métastatique en 1ère ligne, utilisation de l'oxaliplatine en association avec le 5FU et l'irinotecan (protocoles FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX).**

En maladie métastatique, une étude multicentrique (Falcone 06) menée sur 244 patients a démontré la supériorité de la triple association FOLFOXIRI (irinotecan 165 mg/m² à J1, oxaliplatine 85 mg/m² à J1, acide folinique 200 mg/m² à J1, et 5FU 3200 mg/m² en perfusion continue sur 48h; reprise à J15) par rapport à l'association LV5FU2-irinotecan. La toxicité a été augmentée, en particulier diarrhées (20 % versus 12 %) et neutropénie de grade 3-4 (50 % versus 26 %). Aucun décès toxique n'a été observé. Le taux de réponse a été de 66 % dans le bras FOLFOXIRI contre 41 % dans le bras FOLFIRI. La survie sans progression a été significativement augmentée (9,8 mois versus 6,9 mois). Une tendance à l'amélioration de la qualité de vie est observée dans les 2 bras. La médiane de survie a été de 22,6 mois dans le bras FOLFOXIRI versus 16,7 mois dans le bras FOLFIRI (p=0,032). Une augmentation significative du taux de résection secondaire R0 a aussi été observée (15% versus 6%), particulièrement en cas de métastases hépatiques exclusives (36% versus 12%; p= 0,017). Ce taux important de résécabilité pour des métastases hépatiques à la limite de la résécabilité avait déjà été observé en phase II (Ychou 2003, Quénet 2004) avec le protocole similaire FOLFIRINOX (irinotecan 180 mg/m² à J1, oxaliplatine 85 mg/m² à J1, acide folinique 200 mg/m² à J1, 5FU en bolus 400 mg/m² à J1 et 5FU 2400 mg/m² en perfusion continue sur 46h; reprise à J15), comme pour le protocole FOLFOXIRI (Masi 2006). Par contre des doses plus faibles du protocole FOLFOXIRI (irinotecan 150 mg/m² à J1, oxaliplatine 65 mg/m² à J2, acide folinique 200 mg/m² à J2 et J3, 5FU en bolus 400 mg/m² à J2 et J3 et 5FU 600 mg/m² en perfusion continue sur 22h à J2 et J3; reprise à J15) n'ont pas amené de bénéfice de survie en phase III dans une étude grecque (Souglakos 2006).

SMA digestives (actualisation du référentiel national en cours)

➤ **XELOX non inférieur au FOLFOX ASCO 2007**

Ducreux A4029

Phase III multicentrique française

N=306

Xelox vs Folfox 6 en ligne 1 CCRm

Taux de réponse : 42 vs 46% : non inférieur

Médiane SSP 9.3 vs 9.7 mois : non inférieur

Médiane SG : 19.9 vs 18.4 mois : non inférieur

Cassidy A4030

Phase III randomisée internationale

N=634

Xelox vs Folfox 4 en ligne 1 CCRm

Médiane SSP 8 vs 8.5 mois : non inférieur

Le comité de pilotage considère que XELOX est non inférieur au FOLFOX pour la première ligne du CCR métastatique sans produit associé.

Situation Médicale à Justifier SMJ = Situation III du décret CBU : Situations avec insuffisance de données INCa (digestif, thoracique, sein)

Situations digestives hors- AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Etat des données au 1/12/2006.

➤ **Stade II haut risque :**

Ce stade correspond à : T4 ou occlusion ou perforation ou tumeur peu différenciée, invasion veineuse ou nombre de ganglions examinés < 10.

➤ **Traitement adjuvant du cancer colique stade II**

L'étude MOSAIC (André T et al 2004) a randomisé entre LV5FU2 avec ou non oxaliplatine (Folfox) pour 6 mois 2246 patients ayant fait l'objet d'une chirurgie curative pour cancer colique de stade II ou III. L'âge moyen des patients était de 60 ans. 899 patients (40%) présentaient des stades II, dont 19 % de tumeurs classées T4. Un tiers des cas avait moins de 10 ganglions examinés sur la pièce. 74,7% et 86,5% des patients des groupes Folfox et LV5FU2 respectivement ont pu terminer les 12 cures prévues.

Avec un recul moyen de 38 mois, il existe un allongement significatif de la survie sans maladie pour l'ensemble des stades II et III (78,2 % avec oxaliplatine et 72,9 % sans oxaliplatine ; $p = 0,002$), mais pas d'allongement significatif de la survie globale. Une neurotoxicité de grade 3 a été observée chez 12,4% des patients recevant Folfox. Dans le sous-groupe des patients présentant un stade II, il existait une réduction non significative du risque de rechute (hazard ratio = 0,80 ; intervalle de confiance : 0,56 à 1,15). La survie sans rechute à 3 ans a été respectivement de 87 % et 84,3 % (différence non significative). Ces résultats ont été actualisés à l'ASCO 2005 (de Gramont A et al). Avec un recul moyen de 4 ans, la différence entre les 2 courbes de survie sans rechute est de 3,5 % (hazard ratio 0,82 [intervalle de confiance : 0,60 – 1,13]). Une analyse en sous-groupes (non programmée) a été présentée à l'ASCO 2004 (Hickish T et al). Cette analyse ne concernait que 576 patients atteints de stades II à haut risque (T4, occlusion ou perforation révélatrice, tumeurs peu différenciées, embolies veineux, nombre de ganglions < 10). Dans cette analyse portant sur les stades II à haut risque, la différence de survie sans rechute à 3 ans est non significative (hazard ratio : 0,72 [0,48-1,08]).

Compte tenu des chances élevées de guérison d'un patient présentant un stade II et du risque de neurotoxicité de l'oxaliplatine, le groupe de travail estime que **la prescription d'oxaliplatine en adjuvant dans les cancers coliques de stade II à haut risque relève d'une décision de RCP.**

Cette décision doit être prise au cas par cas en prenant en compte les comorbidités du patient et en évaluant le rapport bénéfice/risque.

➤ **Cancer du pancréas avancé ou métastatique (en association à la gemcitabine)**

L'utilisation d'un sel de platine avec de la gemcitabine a fait l'objet de 4 études randomisées versus gemcitabine seule, 3 avec le cisplatine et une avec l'oxaliplatine. Les taux de réponse, variables d'une étude à l'autre, dépendent en grande partie du pourcentage de patients avec des maladies localement avancées (situation considérée habituellement comme difficilement évaluable), de la révision ou non des réponses par des experts extérieurs, et de la confirmation ou non des réponses par un deuxième examen à 4 semaines d'intervalle. Les survies sans progression peuvent aussi varier selon qu'il y ait eu ou non une expertise extérieure des examens d'imagerie. L'utilisation de l'oxaliplatine dans le cancer du pancréas repose surtout sur une étude de phase III menée par le GERCOR et portant sur 313 patients dont 31% en maladie localement avancée. Les taux de réponse sont significativement plus élevés dans le bras GEMOX par rapport à la gemcitabine seule, mais il n'y a pas eu de relecture extérieure des scanners. De même, l'allongement de la survie sans progression, statistiquement significative, peut être considérée comme partiellement sujette à caution en l'absence de relecture indépendante de l'imagerie. La qualité de vie n'a pas été évaluée. Une appréciation indirecte a été obtenue par l'avis des investigateurs, à l'aide d'un critère non validé, le « bénéfice clinique ». Ce bénéfice clinique correspond à un algorithme basé sur la consommation d'antalgiques, l'intensité douloureuse, l'indice de Karnofsky et le poids. Il est faiblement corrélé avec la qualité de vie (Hoffmann K et al. 1998). Dans cette étude, la médiane de survie était allongée avec une chimiothérapie de type GEMOX par rapport à la gemcitabine seule (9 mois versus 7,1 mois, différence non significative).

A l'ASCO GI 2006, une méta-analyse a été réalisée en combinant une étude avec cisplatine et une étude avec oxaliplatine (Heinemann V et al). Un bénéfice de survie apparaît significatif ($p = 0,031$). Aucune comparaison directe cisplatine versus oxaliplatine dans le cancer du pancréas n'est disponible.

L'essai ECOG E6201 (présenté à l'ASCO 2006) a comparé la gemcitabine à la posologie de l'AMM à la gemcitabine 1500 mg/m² en 150 minutes à l'association GEMOX selon le schéma du GERCOR. Le but de l'essai était de démontrer une amélioration de la médiane de survie de 6 à 8 mois. 832 patients ont été inclus. Les taux de réponses ont été de 5 % pour la gemcitabine, 10 % pour la gemcitabine en perfusion prolongée et de 9 % pour le GEMOX.

Les médianes de survie ont été respectivement de 4,9 mois, 6 mois et 5,9 mois. La différence entre GEMOX et gemcitabine n'est pas significative ($p=0,7$; hazard ratio : 0,88, intervalle de confiance : 0,73-1,05). Cette étude de grande envergure permet de conclure à l'absence de bénéfice à l'association GEMOX par rapport à la gemcitabine seule. Une étude présentée au congrès annuel de l'ASCO 2005 a étudié l'oxaliplatine en 2ème ligne de chimiothérapie palliative pour cancer du pancréas (Oettle H et al). Cette étude de phase III comparait une chimiothérapie de type FOLFOX à un traitement purement symptomatique après échec de la gemcitabine. 165 patients étaient prévus, mais l'étude a été fermée après l'inclusion de 46 patients, car le bras « traitement purement symptomatique » n'était plus accepté par les centres participants, d'où des problèmes de recrutement. La médiane de survie a été de 21 semaines (à partir de la randomisation) dans le bras FOLFOX versus 10 semaines dans le bras purement symptomatique ($p = 0,0077$). La médiane de survie globale a été de 40 semaines versus 34 semaines à partir du diagnostic ($p = 0,003$). Compte tenu du fait que cette dernière étude n'est pas publiée, la prescription d'oxaliplatine dans un cancer pancréatique avancé ou métastatique en 2ème ligne relève de la responsabilité du prescripteur.

L'étude GERCOR-GISCAD suggérait un taux de réponse et une survie sans progression supérieurs dans le bras Gemox versus gemcitabine seule mais pas de différence significative sur la survie globale 9 mois versus 7 ($p=0.13$). La méta analyse de Heinemann 06 reprend l'étude du GERCOR ainsi qu'une étude allemande (données poolées). Gemzar seul est comparé à l'association Gemox ou Gemzar cisplatine

PFS : 6 mois versus 3.75 mois

OG : 9 mois versus 7.25 mois si PS bon

Une méta analyse n'a pas la même puissance qu'un essai randomisé contrôlé.

L'étude de Louvet 05 rapporte 19.1% de neurotoxicité grade 3 dans le bras GemOx versus rien dans le bras gemcitabine, 14% de thrombocytopenies grade 3-4 vs 3.2%.

➤ **Cancer du rectum en association avec la radiothérapie (et le 5-FU, l'UFT ou la capécitabine)**

Au moins 6 études de phase I ont déterminé la dose maximale tolérée d'oxaliplatine en association avec du 5-FU et une radiothérapie préopératoire. La DMT varie de 130 mg/m² (2 injections 1ère et 5^{ème} semaines) à 60 mg/m² hebdomadaire ou 85 mg/m² toutes les 2 semaines. Deux études de phase II (Pinto C et al. 2004 ; Alonso V et al. 2004) ont montré des taux de pièces opératoires stérilisées de respectivement 14% et 22,7%. Plusieurs études de phase II ont été réalisées avec le raltitrexed ou UFT.

Les critères d'évaluation variables (taux de réponse, taux de réponse complète histologique, conservation sphinctérienne) ne permettent guère de se faire une idée de l'efficacité en l'absence d'étude randomisée. Plusieurs essais de phase I ont étudié la dose maximale tolérée de l'association oxaliplatine-capécitabine et au moins 5 études de phase II sont disponibles. Les taux de réponse varient de 37 à 83% et les taux de réponse complète histologique de 14 à 28% sur des effectifs variant de 16 à 94 patients.

Plusieurs essais de phase III évaluant le bénéfice de l'oxaliplatine en association avec la capécitabine sont en cours, dont en France l'étude Accord 12 et au niveau européen l'essai PETACC 6. Il ne paraît donc pas opportun de mettre en place un programme temporaire de traitement, alors que les patients peuvent être inclus dans des protocoles de recherche clinique qui seuls pourront évaluer le bénéfice ou non de l'oxaliplatine en association avec la radiothérapie préopératoire et une fluoropyrimidine.

➤ **Carcinome hépatocellulaire avancé**

Deux études de phase I et 6 études de phase II ont utilisé l'oxaliplatine dans le carcinome hépatocellulaire, en association avec des médicaments variables : topotécan, 5-FU, capécitabine, gemcitabine, FUDR et Lipiocis. Les taux de réponse sont modestes, < 20% dans la plupart des études.

Aucune étude randomisée n'est disponible et les essais thérapeutiques doivent se poursuivre pour déterminer la place de la chimiothérapie dans le carcinome hépatocellulaire.

➤ **Cancer de l'œsophage**

Une étude de phase I a été publiée en 2002 testant une chimioradiothérapie préopératoire avec du 5-FU en perfusion continue et de l'oxaliplatine. Les taux de réponse (81% de réponse complète histologique) étaient très encourageants. Trois études de phase I ont été présentées depuis. Une étude randomisée multicentrique française (L93-26) est en cours, comparant une chimioradiothérapie (avec Folfox 4) au schéma de radiothérapie de référence du RTOG (avec 5-FU, cisplatine, dit schéma de Herskovic). L'étape de phase II randomisée est terminée et est en cours d'analyse et une phase III devrait débiter en juin 2006. Les premiers résultats prometteurs doivent être confirmés par la phase III et, dans l'attente des résultats, il n'y a pas lieu d'envisager une autorisation temporaire de traitement.

Situations thoraciques hors- AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Etat des données au 04/07/07

➤ **Cancer bronchique non à petites cellules**

En association avec vinorelbine

Une première étude de phase I/II avait permis d'évaluer la tolérance de l'association oxaliplatinevinorelbine. Le rapport Efficacité / Tolérance de cette association chez des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique (stades IIIB et IV) naïfs de traitement a été évalué au cours d'un essai ouvert de phase II (n=28). Le taux de réponse a été de 35 % et la médiane de survie de 9.8 mois (Monnet 01,02)

En association avec gemcitabine

Une première étude de phase I/II avait permis d'évaluer la tolérance de l'association oxaliplatinegemcitabine ainsi que la dose recommandée. Le rapport Efficacité / Tolérance de cette association a été évalué au cours d'un essai de phase II ouvert chez 32 patients ayant (25 %) ou n'ayant pas (75 %) reçu de chimiothérapies antérieures et atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique (stades IIIB et IV). 16 % ont eu une réponse partielle et 19 % ont eu une réponse mineure. La toxicité a été principalement hématologique. Les auteurs concluent que l'association présente une certaine efficacité et un profil de tolérance acceptable mais estiment que de nouvelles évaluations sont nécessaires. Un nouvel essai ouvert de phase II a évalué l'efficacité et la tolérance de cette même association en 1^{ère} ligne du CBNPC (stades IIIB et IV) sur un total de 60 patients. Le taux de réponse globale a été de 25 %. La médiane de survie a été de 7.3 mois. La toxicité a été hématologique et non hématologique (nausées/vomissements, neurotoxicité) (Faivre 02, Franciosi 03, Cappuzzo 05)

En association à paclitaxel

L'efficacité de l'association oxaliplatine-paclitaxel a été évaluée chez des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique (stades IIIB et IV) naïfs de traitement au cours d'un essai ouvert de phase II (n=38). Le taux de réponse objective a été de 34,2 % et la médiane de survie de 9.2 mois. La toxicité a été hématologique (dont neutropénie grade 4) et non hématologique (neurotoxicité grades 1 et 2) (Winegarden 04, Kouroussis 03).

En association au docétaxel

L'association oxaliplatine-docétaxel n'a été évaluée qu'au cours d'un essai de phase I et un essai de phase II non comparatif (Raez 06).

En monothérapie

L'efficacité et la tolérance d'oxaliplatine en monothérapie chez des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique (stades IIIB et IV) naïfs de traitement au cours d'un essai ouvert de phase II (n=28). Le taux de réponse globale a été de 15 % et la médiane de survie de 8 mois (Monnet 1998)

Conclusion

Compte tenu de la fréquence de la pathologie, en particulier pour les formes localement avancées ou métastatiques, il est considéré que des essais de phase I ou II, le plus souvent non comparatifs et reposant sur de faibles effectifs ne sont pas d'un niveau de preuve suffisant.

➤ **Cancer bronchique à petites cellules**

Absence de données publiées.

➤ **Mésothéliome pleural malin après chimiothérapies antérieures et en association au raltitrexed**

Le mésothéliome malin en 2^{ème} ligne correspond à une situation orpheline. Dans une étude ouverte de phase II, l'association raltitrexed-oxaliplatine a permis d'obtenir un taux de réponse de 25 % (3/12) chez des patients prétraités (Fizazi, JCO 2003). Ces données ne sont pas suffisantes pour proposer un protocole temporaire (Fennel 05 Schutte 03)

Situations sénologiques hors-AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Etat des données au 06/06/08

➤ **Cancers du sein en situation métastatique : en monothérapie et en association avec d'autres cytotoxiques** (Garufi, Leonardi, Zelek, Pectasides, Delalogue, Gebbia, Kouroussis, Thus-Patience, Petit, Airolidi, Kakolyris, Caruba)

Aucune étude publiée de phase III n'a été retrouvée. Plusieurs études de phase II ont été publiées chez des patientes prétraitées avec des anthracyclines et des taxanes.

En monothérapie, les petits effectifs ne justifient pas son utilisation.

En bi-thérapie :

- Avec le 5 FU + acide folinique : les essais de phase II demandent à être validés sur un échantillonnage plus important.

- Avec la vinorelbine : les essais de phase II utilisant cette association ne permettent pas de conclure à la supériorité de cette association par rapport à la vinorelbine seule
- Avec la gemcitabine, des résultats de deux études récentes de phase II ne permettent pas de démontrer l'efficacité de l'association.

Actions cellulaires

➤ Oxaliplatine

Agent antinéoplasique, appartenant à une nouvelle classe de platine dans laquelle l'atome de platine est complexé avec un 1,2 di-aminocyclohexane (DACH) et un groupe oxalate. L'oxaliplatine est un énantiomère unique (SP-4-2)-[(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-kN, KN'] [ethanediato(2-)-kO1, KO2] platine.

L'oxaliplatine présente un large spectre d'activité cytotoxique in vitro et antitumoral in vivo dans divers systèmes de modèles tumoraux, y compris des modèles de cancer colorectal de l'homme.

L'oxaliplatine s'est aussi montré efficace, in vitro et in vivo, dans différentes lignées résistant au cisplatine.

Une action cytotoxique synergique avec le 5-fluorouracile a été mise en évidence in vitro et in vivo.

Les études sur le mécanisme d'action, bien que celui-ci ne soit pas totalement élucidé, montrent que les dérivés hydratés résultant de la biotransformation de l'oxaliplatine interagissent avec l'ADN pour former des ponts intra et inter-brins entraînant une interruption de la synthèse de l'ADN, cause de l'activité cytotoxique et antitumorale.

Chez les patients avec un cancer colorectal métastatique, l'efficacité d'oxaliplatine (85 mg/m² répété toutes les deux semaines) en association avec le 5-fluorouracile/acide folinique a été rapportée dans trois études cliniques.

➤ 5-FU

Afin de mieux comprendre l'activité du fluorouracile, il faut rappeler que l'uracile joue un double rôle fondamental dans les tissus à croissance rapide : d'une part, en étant le précurseur (via la thymidilate-synthétase) de la thymine, base nécessaire à la synthèse d'ADN qui préside à la division cellulaire ; d'autre part, en entrant dans la composition des ARNs qui président à la synthèse des protéines et des enzymes cellulaires.

Ainsi, le fluorouracile exerce plusieurs effets antimétaboliques :

tout d'abord, il est métabolisé en 5-fluorodéoxyuridine 5'-monophosphate (FdUMP) qui, en présence de 6-méthylènetétrahydrofolate, se lie à la thymidilate-synthétase, bloquant la méthylation de l'uracile en thymine, provoquant ainsi une inhibition de la synthèse d'ADN qui freine la prolifération cellulaire ;

d'autre part, il est phosphorylé et triphosphaté (FUTP) et incorporé à la place de l'uracile dans les ARNs, entraînant des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse de protéines et d'enzymes et de la production de coenzymes inefficaces et de ribosomes immatures ;

enfin, le fluorouracile inhibe l'uridine-phosphorylase.

La survenue d'accident toxique aigu très sévère (stomatite, diarrhée, neutropénie, encéphalopathie), parfois mortel, survenant à la première administration de 5-FU, doit faire évoquer un déficit de l'activité dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme participant au catabolisme du 5-FU

➤ Acide folinique

Potentialisation des effets, à la fois cytotoxiques et indésirables du fluorouracile.

Prévention toxicité

➤ Prévention des risques de toxicité aux fluoropyrimidines

Cette recherche combine une approche génétique (recherche des mutations du gène de la Dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et une approche phénotypique par évaluation du rapport UH₂/U qui permet en cas de déficit de déterminer la dose à administrer à la première cure. La recherche de ce déficit s'effectue avant tout traitement aux fluoropyrimidines. Un délai de 10 jours est demandé avant d'initier le traitement.

➤ Prévention des risques de toxicité à l'oxaliplatine :

Injections de calcium, magnésium avant et après la perfusion d'oxaliplatine. Recherche des mutations pharmacogénétiques en cours de validation.

Ces recherches permettent de repérer les patients non atteints de déficit et donc d'augmenter leur dose de 5-FU et d'oxaliplatine.

Références bibliographiques :

Référentiel OMIT par médicament – Comité de Pilotage 6 octobre 2008 – Version intégrale

André T, Tournigand C et al. On behalf of the GERCOR group, gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:1339-43.

Etude **MOSAIC** : **André T** and al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2004 ; 350:2343-51.

Hickish T and al. FOLFOX4 as adjuvant treatment for stage II colon cancer : subpopulation data from the MOSAIC trial. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol.* 2004 ; 22:3619.

Cascinu S. and al. Raltitrexed plus oxaliplatin as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. A phase II study of the italian group for the study of gastrointestinal tract carcinomas (GISCAD). *Ann Oncol.* 2002 ; 13:716-20.

Ducreux M and al : Phase III randomised, open-label study of capecitabine plus oxaliplatin (xelox) vs infusional 5-FU/LV plus oxaliplatin (Folfox-6) first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (MCRC) : findings from an interim safety analysis. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol.* 2007 A4029. Présentation orale.

Misset JL : multicenter phase II-III study of oxaliplatin plus cyclophosphamide vs. cisplatin plus cyclophosphamide in chemo-naïve advanced ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 2001; 12(10): 1411-5.

Louvet C and al : Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients." *J Clin Oncol*;2002; 20(23): 4543-8.

Chao Y. and al : Phase II study of weekly oxaliplatin and 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil and folinic acid in the treatment of advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2004; 91(3): 453-8.

Al-Batran and al : Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer." *J Clin Oncol* 2004; 22(4): 658-63.

Sumpter K and al : report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Can* 2005; 92:1976-83.

Heinemann V and al : superiority of gemcitabine plus platinum analog compared to gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: Pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCAD Intergroup Study and a German Multicenter Study. *GI Cancer Symp* 2006 ; 96 Présentation orale : http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.64cfbd0f85cb37b2eda2be0aee37a01d/?vgnextoid=09f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&view=vm_session_presentations_view&confid=41&sessionID=14

Louvet C and al : Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005 May 20;23(15):3509-16

Oki Y and al : phase II study of oxaliplatin in patients with recurrent or refractory non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2005 Aug 15;104(4):781-7.

Chau I and al. An oxaliplatin-based chemotherapy in patients with relapsed or refractory intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2001 Dec;115(4):786-92.

Machover D and al : dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin (DHAOx) as salvage treatment for patients with initially refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2001 Oct;12(10):1439-43.

Cassidy J and al : First efficacy and safety results from XELOX-1/NO16966, a randomised 2x2 factorial phase III trial of XELOX vs FOLFOX4 + bevacizumab or placebo in first-line metastatic colorectal cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol.* 2007 A4030

Ychou M and al. An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination : oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2003;14:481-9.

Nehls O and al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin for advanced biliary system adenocarcinomas : a prospective phase II trial. *Br J Cancer* 2002;87:702-4.

Nehls O and al. A multicenter phase II study of capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) in advanced biliary system adenocarcinomas. 2004 ASCO Annual Meeting Abstract 4091

Gebbia N and al. A phase II study of Oxaliplatin (O) and Gemcitabine (G) first line chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancers. *J Clin Oncol* 2005;23 (16S):4132

Sumpter K and al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005;92:1976-83.

De Vita F, and al. A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients. *Br J Cancer* 2005 ;92:1644-9.

Jatoi A and al. Oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Ann Oncol.* 2006 ;17:29-34

Correale P and al. Gemcitabine (GEM) plus oxaliplatin, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFOX-4) in patients with advanced gastric cancer *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005 ;56:563-8

Lordick F and al. Phase II study of weekly oxaliplatin plus infusional fluorouracil and folinic acid (FUFOX regimen) as first-line treatment in metastatic gastric cancer. *Br J Cancer.* 2005 ;93:190-4.

Kim DY and al. Phase II study of oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in previously platinum-treated patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 2003 ;14:383-7.

Al-Batran S and al. A randomized phase III trial in patients with advanced adenocarcinoma of the stomach receiving first-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FLO) versus fluorouracil, leucovorin and cisplatin (FLP) *J Clin Oncol* 2006 ; 24,18S Part II : LBA4016

Cunningham D and al. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. *J Clin Oncol* 2006 ; 24,18S Part II : LBA4016

Falcone A and al. The triplet combination of irinotecan, oxaliplatin and 5FU/LV (FOLFOXIRI) vs the doublet of irinotecan and 5FU/LV (FOLFIRI) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): results of a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (G.O.N.O.) *J Clin Oncol.* 2006;24 (18S):3513a

Souglakos J and al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006;94:798-805.

Masi G and al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:58-65.

De Gramont A and al : Oxaliplatin/5fu/lv in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. *J Clin Oncol* 2005 ;23 (16S), abstract 3501

Oettle H and al : Oxaliplatin/folinic acid/5-fluorouracil [24h] (OFF) plus best supportive care versus best supportive care alone (BSC) in second-line therapy of gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23 (16S) abstract 403

Poplin E and al. Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine (fixed-dose-rate infusion [FDR]) versus gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (E6201). *J Clin Oncol.* 2006 ;24 (18S, part II) :936s.

Aschele C and al : A phase I-II study of weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil continuous infusion and preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2005 ;16 :1140-6.

François E and al : Groupe Digestif de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Combined radiotherapy, 5-fluorouracil continuous infusion and weekly oxaliplatin in advanced rectal cancer: a phase I study. *Eur J Cancer* 2005;41:2861-7.

Sebag-Montefiore D and al : A phase I/II study of oxaliplatin when added to 5-fluorouracil and leucovorin and pelvic radiation in locally advanced rectal cancer: a Colorectal Clinical Oncology Group (CCOG) study. *Br J Cancer* 2005;93:993-8.

Carraro S and al : Radiochemotherapy with short daily infusion of low-dose oxaliplatin, leucovorin, and 5-FU in T3-T4 unresectable rectal cancer : a phase II IATTTG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ;54 :397-402.

Loi S and al : Oxaliplatin combined with infusional 5-fluorouracil and concomitant radiotherapy in inoperable and metastatic rectal cancer : a phase I trial. *Br J Cancer* 2005;92:655-61.

Gérard JP and al : Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen : the Lyon R0-04 phase II trial. *J Clin Oncol.* 2003 ;21 :1119-24.

Rosati G and al : Phase I study of a weekly schedule of oxaliplatin, high-dose leucovorin and infusional fluorouracil in pretreated patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2001;12:669-74.

Rödel C and al : Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:3098-104.

Freyer G and al : Addition of oxaliplatin to continuous fluorouracil, l-folinic acid, and concomitant radiotherapy in rectal cancer : the Lyon R 97-03 phase I trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:2433-8.

Taieb J and al : Gemcitabine plus oxaliplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma using two different schedules. *Cancer* 2003;98:2664-70.

Parikh PM and al : A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Trop Gastroenterol* 2005;3:115-8.

Giovannini M and al : Phase I study of first line radiochemotherapy (RCT) with oxaliplatin (Ox), fluorouracil (FU) and folinic acid (FA) in inoperable locally advanced (LA) or metastatic (m) esophageal cancer (EC). 2004 ASCO Annual Meeting, abstract 4044.

Jatoi A and al : Oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Ann Oncol.* 2006;17:29-34

Mauer AM and al : Phase II trial of oxaliplatin, leucovorin and fluorouracil in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Ann Oncol.* 2005;16:1320-5

Khushalani Ni and al : Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:2844-50.

Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, Jaeger D, Hahnfeld S, Rummel MJ, Seipelt G, Rost A, Orth J, Knuth A, Jaeger E. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2004 ;22:658-63.

Chao Y, Yeh KH, Chang CJ, Chen LT, Chao TY, Wu MF, Chang CS, Chang JY, Chung CY, Kao WY, Hsieh RK, Cheng AL. Phase II study of weekly oxaliplatin and 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil and folinic acid in the treatment of advanced gastric cancer. *Br J Cancer.* 2004 ;91:453-8.

F. Quénet, B. Nordlinger, M. Rivoire, J. R. Delpero, G. Portier, D. Méry-Mignard, et al. Resection of previously unresectable liver metastases from colorectal cancer (LMCRC) after chemotherapy (CT) with CPT-11/L-OHP/LV5FU (Folfirinox): A prospective phase II trial. *J Clin Oncol.* 2004;22, (14S):3613

Monnet I and al. Phase I/II study of escalating doses of vinorelbine in combination with oxaliplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2001 Jan 5;19(2):458-63.

Monnet I and al. Oxaliplatin plus vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: final results of a multicenter phase II study. *Ann Oncol.* 2002 Jan;13(1):103-7.

Faivre S and al. Phase I-II and pharmacokinetic study of gemcitabine combined with oxaliplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer and ovarian carcinoma. *Ann Oncol.* 2002 Sep;13(9):1479-89.

Franciosi V and al. Gemcitabine and oxaliplatin: a safe and active regimen in poor prognosis advanced non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer.* 2003 Jul;41(1):101-6.

Cappuzzo F and al. Phase II study of gemcitabine plus oxaliplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2005 Jul 11;93(1):29-34.

Winegarden JD and al. University of Chicago Phase II Network; Ohio State University. A phase II study of oxaliplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2004 Jun;15(6):915-20.

Kouroussis C and al. A dose escalation study of docetaxel and oxaliplatin combination in patients with metastatic breast and non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2003 Jan-Feb;23(1B):785-91.

Raez LE and al. Efficacy and safety of oxaliplatin and docetaxel in patients with locally advanced and metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* 2006 Sep;53(3):347-53. Epub 2006 Jul 17.

Monnet I and al. Phase II study of oxaliplatin in poor-prognosis non-small cell lung cancer (NSCLC). ATTIT. Association pour le Traitement des Tumeurs Intra Thoraciques. *Eur J Cancer.* 1998 Jun;34(7):1124-7.

Fennell DA and al. Phase II trial of vinorelbine and oxaliplatin as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2005 Feb;47(2):277-81.

Schutte W and al. A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer.* 2003 Mar;4(5):294-7.

Fizazi K and al. P Combination of raltitrexed and oxaliplatin is an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 15;21(2):349-54
.http://www.gnmhealthcare.com/cgi-bin/vw.pl?a=396938&c=986&us=98483

D. Cunningham, S. Rao, N. Starling, T. Iveson, M. Nicolson, F. Coxon, et al Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophago-gastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. *J Clin Oncol* 2006 ; 24,18S Part II : LBA4016

Garufi C, Nistico C, Brienza S. Single-agent oxaliplatin in pretreated advanced breast cancer patients: a phase II study. *Ann Oncol.* 2001; feb; 12(2): 179-182.

Leonardi V, Savio G, Laudani A et al. New approaches to breast cancer: oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and folinic acid in pretreated advanced breast cancer patients: preliminary reports. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 963:91-97.

Zelek L, Cottu P, Tubiana-Hulin M et al. Phase II study of oxaliplatin and fluorouracil in taxane- and anthracycline-pretreated breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2002; may; 20(10): 2551-2558.

Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D et al. Oxaliplatin plus high-dose leucovorin and 5-fluorouracil in pretreated advanced breast cancer : a phase II study. *Ann Oncol.* 2003; apr; 14(4): 537-542.

Delalogue, S. (2004). "A multistep randomized Phase II/III trial comparing Oxaliplatin (OXA) + 5-fluorouracil (FU) to vinorelbine (VIN) + FU (FUN) after taxane (T)/ anthracycline (A) failure in advanced/metastatic breast cancer (MBC) patients: final results." *J Clin Oncol*, 2004 ASCO. Annual Meeting Proceedings.

Gebbia, N. (2004). "A phase 2 study of Oxaliplatin-capecitabine chemotherapy in metastatic breast cancer patients pretreated with anthracyclines and taxanes." *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings.

Kouroussis, C., S. Agelaki, et al. (2003). "A dose escalation study of docetaxel and oxaliplatin combination in patients with metastatic breast and non-small cell lung cancer." *Anticancer Res* 23(1B): 785-91.

Thuss-Patience PC, von Minckwitz G, Kretschmar A et al. Oxaliplatin and 5-fluorouracil for heavily pretreated metastatic breast cancer: a preliminary phase II study. *Anticancer Drugs.* 2003; Aug; 14(7): 549-553.

Petit T, Benider A, Yovine A et al. Phase II study of an oxaliplatin/vinorelbine combination in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Anticancer drugs.* 2006; Mar; 17(3): 337-343.

Airoldi M, Cattel L, Passera R et al. Gemcitabine and oxaliplatin in patients with metastatic breast cancer resistant to or pretreated with both anthracyclines and taxanes: clinical and pharmacokinetic data. 2006, 29(5): 490-494.

Kakolyris S, Kalbakis K, Potamianou A et al. Salvage chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer: a multicenter phase II study. 2006, 70(4): 273-279.

Caruba T, Cottu PH, Madelaine-Chambrin I, Espié M, Misset JL, Gross-Goupil M. Gemcitabine-oxaliplatin combination in heavily pretreated metastatic breast cancer: a pilot study on 43 patients. *Breast J* 2007 ; 13 (2) :165-71.

Référentiel OMIT B PL

Erbix[®] cetuximab

Création le 22 novembre 2005

Modifications en mars 2006, le 11 mai 2006, le 12 octobre 2006, 9 octobre 2007

Déclinaison du référentiel **digestif INCa** le 1^{er} mars 2007

Déclinaison du référentiel **thoracique INCa** le 20 septembre 2007. Décisions comité pilotage 27 mars 2008, 22 mai 2008

Nouvelle AMM digestive septembre 2008

Déclinaison du référentiel sein INCa le 6 10 2008

Présentations : 100mg et 500mg

Prix CEPS JO 09/10/2007 : 209,00€ HT et 1045,00 € HT

AMM

- **Erbix est indiqué dans le cancer colorectal métastatique chez les patients dont les cellules tumorales expriment le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et le gène KRAS "de type sauvage", en association avec une chimiothérapie, ou en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan ou en cas d'intolérance à l'irinotecan"** (Van Custem Crystal ASCO 2007 A4000, Van Custem ASCO 2008 A2, C. Bokemeyer Opus ASCO 2008 A 4000, EPIC Eng ASCO 2007 A4003) (RCP 09 2008)
Posologie : cetuximab : 250 mg/m² hebdomadaire après la dose initiale.
irinotecan : 180 mg/m² toutes les 2 semaines
- Erbix[®] en association avec la radiothérapie est indiqué dans le traitement des patients présentant un **carcinome épidermoïde** localement avancé de la tête et du cou (Bonner 06)
Dose de charge de 400 mg/m² sur 2H, 1 semaine avant la radiothérapie puis 250 mg/m²/semaine sur 1H pendant toute la radiothérapie* (avril 2006)

Situations temporairement acceptables PTT (**digestif, thoracique, sein**) / SMA OMIT B PL

- **CCR métastatique :**
Expression connue ou inconnue d'EGFR*
Schéma bi-hebdomadaire à 500mg/m² (Taberero 06, Pfeiffer 07)
- **Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique**
- **ORL métastatique 1^e ligne**
Association avec le cisplatine (ou carboplatine) et 5FU (EXTREME Vermorken A ASCO 07)

Situations Non Acceptables SNA (**digestif, thoracique, sein**)

- **Pas de situation actuellement identifiée en oncologie digestive**
- **Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique**
- **Cancers du sein toutes situations.**

Situation Médicale à Justifier SMJ = Situation III du décret CBU : Situations avec insuffisance de données INCa (**digestif, thoracique, sein**)

- **Cétuximab en traitement adjuvant après résection d'un cancer colorectal**
- **CCR métastatique : associations autres que AMM et PTT**
- **CBNPC, CBPC, mésothéliome**

- **Cancers gynécologiques**
- **Foie, pancréas**
- **Rein, vessie, prostate**
- **Posologies hors AMM et hors SMA**
- **Localisations et situations non citées dans AMM, SMA et PTT.**

Il est souhaitable que pour l'utilisation d'Erbitux® dans les situations hors AMM, hors SMA et hors PTT, des échanges prospectifs aient lieu entre les praticiens sur le forum OMIT pour discuter de l'évolution des données scientifiques (vous pouvez joindre la permanence de l'OMIT au : 02-41-35-28-68).

De nouvelles données sont nécessaires pour justifier, après consensus, de ces situations

***RECOMMANDATIONS / ARGUMENTAIRES**

Agés des patients traités par Erbitux en 2006 :

- 33% entre 51 et 60 ans (25% en 2005)
- 28% entre 61 et 70 ans (34% en 2005)
- 27% entre 71 et 80 ans (26% en 2005)

AMM

- **ORL** : si CI radiochimiothérapie dans cancers épidermoïdes inopérables ou oropharyngés III IV

Situations temporairement acceptables PTT (digestif, thoracique, sein) / SMA OMIT B PL

PTT digestifs

- **Erbitux en association avec l'irinotecan dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique quelle que soit l'expression d'EGFR, après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotecan**

Le cetuximab a obtenu une AMM dans le cancer colorectal métastatique en échec d'une chimiothérapie à base d'irinotecan, mais uniquement pour les patients présentant des tumeurs EGFR positives. Cependant, une seule cellule positive en immunohistochimie suffit pour dire EGFR+ et ce seuil de positivité, posé au départ de façon arbitraire, ne veut rien dire sur le plan biologique. Il existe de grandes différences entre les différents anticorps utilisés et aucune standardisation des techniques (Dei Tos 05). Dans les études aboutissant à l'AMM, la recherche du statut EGFR a été effectuée avec l'anticorps DAKO, qui est le moins performant. Au total, en fonction des anticorps utilisés, des scores de positivité retenus, 47 % à 93 % des tumeurs sont positives. Une pièce mal fixée sera fréquemment EGFR négative, ce qui correspond à une perte de chance pour les patients. De plus, l'absence de valeur prédictive entre réponse partielle et résultats de l'immunohistochimie a été mise en évidence régulièrement depuis l'article initial de Saltz 04. La plupart des essais thérapeutiques actuels ne tiennent pas compte des résultats de l'immuno-histochimie.

Dans les cancers ORL, l'AMM du cetuximab a été obtenue sans tenir compte du statut d'EGFR.

Une présentation à l'ASCO (Pippas 05) suggère l'absence de différence de survie entre patients atteints de cancers colorectaux métastatiques EGFR + à +++ (337 cas) et EGFR – (9 cas). Enfin, un seul article (Chung 05), portant 16 cas de cancers colorectaux métastatiques étudiés rétrospectivement, fait état de 4 réponses sur 16 patients présentant des tumeurs EGFR-. Dans ces deux études, les anticorps utilisés n'étaient pas optimaux, ce qui ne donne pas de certitude sur le caractère EGFR- des tumeurs étudiées.

Cependant, cette absence de certitude correspond à la situation de la pratique en France. **Nous recommandons donc de ne pas tester le statut d'EGFR par immunohistochimie, car la méthode n'est pas fiable et n'est pas prédictive de réponse.**

D'autres marqueurs seront probablement plus intéressants : mutations ras (Lievre A 06), amplification d'EGFR (Moroni 05, et Lievre 06), ADCC (Arnould 2006) et polymorphisme du récepteur EGFR (Amador 06), mais ces

éléments restent à confirmer. Si c'est le cas, la sélection des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique pour le cetuximab devra probablement être un panel de marqueurs. Il serait souhaitable qu'un bloc de tumeur (et si possible des prélèvements métastatiques) soit collecté afin de disposer d'une banque d'étude de paramètres prédictifs et qu'une étude de cohorte soit mise en place avec étude biologique et clinique.

L'autorisation du cetuximab en association avec l'irinotécan, en traitement du cancer colorectal métastatique en échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan, même lorsque l'expression d'EGFR n'a pas été recherchée, correspond à une situation transitoire qui devra être validée par une modification d'AMM, le laboratoire commercialisant le cetuximab devant, soit apporter des éléments nouveaux et convaincants plaidant en faveur de l'efficacité du cetuximab dans la situation où il n'y a pas d'expression d'EGFR, soit s'engager à réaliser des travaux visant à permettre l'identification de facteurs prédictifs fiables d'efficacité du cetuximab. Les résultats devront être présentés à l'INCa avant l'échéance maximale de 4 ans prévue pour l'expiration du protocole temporaire de traitement.

La positivité de la recherche n'est pas suffisante pour prescrire en dehors du CCR et ORL

SMA

➤ **Schéma bi-hebdomadaire à 500mg/m²**

Le schéma bihebdomadaire est accepté par le Comité de Pilotage pour les raisons suivantes :

La phase I pharmacocinétique de Taberno 06 avec 19 patients montrent des concentrations de cetuximab et des dosages de Map kinase équivalents dans les 2 bras

L'étude Pfeiffer 2007 porte sur 40 patients, le taux de réponses est de 23% et le temps jusqu'à progression de 4.7 mois.

Ces données sont accompagnées de l'adoption du schéma tous les 15 jours dans tous les nouveaux essais concernant cetuximab.

Le cetuximab est une protéine comme le trastuzumab, la demie-vie va au-delà de 2 semaines et le mode d'élimination est le même.

Ce schéma semble donc raisonnable, il est accepté par les membres présents ainsi que les praticiens qui se sont exprimés sur le forum digestif.

Il est à noter que le référentiel INCa ne tient pas compte des posologies et modes d'administration.

➤ **Cancer ORL métastatique** (EXTREME Vermorken A ASCO 07)

N = 442

Carcinome épidermoïde de stade II ou IV (larynx ou pharynx)

PFC versus PF

P : CDDP 100 mg/m² ou carboplatine AUC : 5 (67% de cisplatine dans le bras PFC versus 61% dans le bras PF) *Déséquilibre entre cisplatine et carboplatine dans les 2 bras*

F : 5-FU 1000 mg/m²/j J1 J4

C : 400 mg/m² puis 250 mg/m² hebdo 6 cycles

OS : 10.1 mois vs 7.4 mois HR=0.797 p=0.0362 => *significatif*

Toxicité : aug des diarrhées, vomissements, rash acnéiforme, réaction à la perfusion dans le bras PFC

Poursuite du cetuximab en entretien

Taux de réponses objectives : 35.6% bras cetux platine 5FU versus 19.5% bras platine 5FU (p<0.0001) => *significatif, soit une augmentation de 83% du taux de réponse*

Contrôle de la maladie : 81% versus 60% (p<0.0001) => *significatif*

Survie sans progression 5.6 mois versus 3.5 mois (HR=0.538 et p<0.0001) => *significatif, soit une diminution de 46% du risque de progression*

Bénéfice attendu pour les patients en bon état général.

C'est la première fois qu'une étude ORL est positive, le COPIL est favorable.

Situations Non Acceptables SNA (digestif, thoracique, sein)

SNA sein

Il n'existe qu'une seule étude de phase II (Carey), dont les résultats sont préliminaires et ont fait l'objet d'un abstract. Il s'agit d'une étude randomisée, multicentrique, incluant 102 patientes présentant un cancer du sein

métastatique de type basal ou « triple négatif » (HER2, ER et PR négatifs) évaluant l'efficacité et la tolérance du cetuximab seul ou associé au carboplatine.

Dans le premier bras, les patientes (n=31) recevaient un traitement par cetuximab seul à la posologie de 400 mg/m² puis 250 mg/m² avec ensuite une association au carboplatine en cas de progression de la maladie. Dans le second groupe, les patientes (n=71) recevaient un traitement par cetuximab en association au carboplatine. Bien que les deux schémas de traitement aient été bien tolérés, les taux de réponses étaient faibles (réponse partielle de 6% et 18%), la progression de la maladie était rapide avec une médiane de survie de deux mois.

La publication disponible à ce jour montre un taux de réponse insuffisant par rapport aux alternatives thérapeutiques. Par conséquent, l'utilisation du cetuximab n'est pas acceptable actuellement dans le traitement des cancers du sein.

Situation Médicale à Justifier SMJ = Situation III du décret CBU : Situations avec insuffisance de données INCa (digestif, thoracique, sein)

Situations digestives hors- AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Etat des données au 1/12/2006.

➤ **Cétuximab en traitement adjuvant après résection d'un cancer colorectal**

Il n'y a pas de données d'efficacité et un essai thérapeutique est en cours dans cette situation (PETACC 8).

Situations thoraciques hors- AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Etat des données au 04/07/07

➤ **Cancer bronchique non à petites cellules**

Il existe uniquement des essais de phase II (Hanna 06 Robert 05 Thienelt 05), un essai de phase III est en cours.

➤ **Cancer bronchique à petites cellules**

Aucune étude publiée.

➤ **Mésothéliome**

Aucune étude publiée.

Prévention toxicité cutanée :

La réaction cutanée est corrélée avec l'efficacité du médicament cetuximab (Cunningham 04)

Crème hydratante en prévention (Dexeryl[®] crème)

Si boutons : cutacnyl[®] 10% le soir

tétracyclines per os (pas de soleil) ou Eryfluid lotion en application le matin

Relais rapide chez un dermatologue avant crise importante.

Références bibliographiques :

Cunningham D and al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 351 : 337-45.

Bonner JA and Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 2006 ; 354:567-78

Tabernero J and al : Optimal dose of cetuximab (C) given every 2 weeks (q2w): A phase I pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) study of weekly (q1w) and q2w schedules in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC).Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 3085

Dei Tos AP, Ellis I. Assessing epidermal growth factor receptor expression in tumours: what is the value of current test methods? Eur J Cancer. 2005 ;41:1383-92.

Saltz LB and al Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 1201-8.

Pippas AW and al. Analysis of EGFR Status in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Cetuximab Monotherapy J Clin Oncol 2005 :23, 16S, (Part I): 3595

Chung KY and al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 1803-10.

Lievre A and al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. Cancer Res. 2006 ;66:3992-5.

Bardelli A. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer : a cohort study. Lancet Oncol 2005 ; 6 : 279-86.

Moroni M and al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer : a cohort study. *Lancet Oncol* 2005 ; 6 : 279-86.

Arnould L and al. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *Br J Cancer*. 2006 ;94:259-67.

Amador ML and al. An epidermal growth factor receptor intron 1 polymorphism mediates response to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Cancer Res*. 2004 ;64:9139-43.

Saltz L. Epidermal growth factor receptor-negative colorectal cancer: is there truly such an entity? *Clin Colorectal Cancer*. 2005 ;5 Suppl 2:S98-100.

Scartozzi M and al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in primary colorectal tumors does not correlate with EGFR expression in related metastatic sites: implications for treatment with EGFR-targeted monoclonal antibodies. *J Clin Oncol*. 2004;22:4772

Pfeiffer P and al: Biweekly cetuximab (Cet) and irinotecan (Iri) as third-line therapy in patients with advanced colorectal cancer (ACRC). *Gastrointestinal Cancers Symposium 2007 A305*

Hanna N and al. Phase II trial of cetuximab in patients with previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 20;24(33):5253-8.

Robert F and al. Phase I/IIa study of cetuximab with gemcitabine plus carboplatin in patients with chemotherapy-naïve advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9089-96. Epub 2005 Nov 21.

Thienelt CD and al. Multicenter phase I/II study of cetuximab with paclitaxel and carboplatin in untreated patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8786-93. Epub 2005 Oct 24.

Eng C and al. Impact on quality of life of adding cetuximab to irinotecan in patients who have failed prior oxaliplatin-based therapy: The EPIC trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4003

Van Custem E and al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4000

Tejpar S and al. Dose-escalation study using up to twice the standard dose of cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST study): Preliminary data. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 3554

Phase I/II study of cetuximab dose-escalation in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): Pharmacokinetic (PK), Pharmacodynamic (PD) and efficacy data. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4037

Vermorken J and al. Cetuximab extends survival of patients with recurrent or metastatic SCCHN when added to first line platinum based therapy - Results of a randomized phase III (Extreme) study. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings 2007 A6091

Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, Irvin W, Ferraro M, Burrows E, He X, Perou CM, Winer EP, on behalf of the Translational Breast Cancer Research Consortium. TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer. ASCO 2008 ; abstract n° 1009.

Référentiel OMIT B PL

Gemzar® gemcitabine

Création le 22 novembre 2005

Modifications le 19 avril 2006, le 11 mai 2006, le 21 12 2006, 9 octobre 2007

Déclinaison du référentiel **digestif INCa** le 1^{er} mars 2007

Déclinaison du référentiel **thoracique INCa** le 20 septembre 2007. Décisions comité pilotage 27 mars 2008, 22 mai 2008

Déclinaison du référentiel sein INCa le 6 10 2008

Présentations : 200mg et 1000mg

Prix CEPS JO 10/05/05 : 40 € et 200 €

AMM

- **Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)** localement avancé ou métastatique en monothérapie ou associé au cisplatine
- **Adénocarcinome du pancréas**, localement avancé ou métastatique.
- **Cancer de la vessie** au stade invasif associé au cisplatine.
- **Cancer du sein** métastatique en rechute après une chimiothérapie adjuvante, néoadjuvante, en association au paclitaxel. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée (AMM mars 2004).
- **Posologie de 1000 mg/m² ou de 1250 mg/m²** hebdomadaire avec des semaines de repos (et ajustements thérapeutiques).

NB : L'AMM du Tarceva indique l'association avec gemcitabine dans le cancer du pancréas métastatique.

Situations temporairement acceptables PTT (**digestif, thoracique, sein**) / SMA OMIT B PL

- **Cancer du pancréas**
Adjuvant (Neuhaus 05)
- **Cancer des voies biliaires avancé ou métastatique :**
Monothérapie ou associé à l'oxaliplatine (analogie histologique, Gercor 04)
- **CBNPC** localement avancé ou métastatique :
Associé au carboplatine si CI au cisplatine indiquée (Zatloukal 03)
Associé au docétaxel si CI aux platines indiquée (Pujol 05 Georgoulas 05)
Associé à la navelbine si CI aux platines indiquée (Egbert 03 Laack 04 Comella 04 Frasci 00 Tan 05)
Associé au paclitaxel si CI aux platines indiquée (Smit 06 Kosmidis 06)
- **Cancer de la vessie**
Stade invasif :
Carboplatine associé si CI au cisplatine indiquée.
Monothérapie si CI aux platines indiquée.
Adjuvant *:
Privilégier l'inclusion des patients dans l'essai EORTC, quand cela est possible.
Dossier discuté en RCP urologie, tumeur N+, association avec le cisplatine
Carboplatine associé si CI ou toxicité au cisplatine indiquée.
- **Cancer de l'ovaire en rechute*** :
Associé au carboplatine* (Pfisterer 06)
Monothérapie (Markman 02, Agostino 03, Mutch JCO 07, Ferrandina G ASCO 07)
- **Tissus conjonctifs, tissus mous** : maladies rares, centre de référence à préciser*
- **Léiomyosarcomes en rechute** avec Docetaxel (Hensley 02 Look 04)
Maladie orpheline : centre de référence à préciser*
- **Maladie de Hodgkin** à partir de la 3^e ligne (Santoro 2000 Zinzani 2000 Baetz 03 Venkatesh 04 Sezer 01 Lucas 1999. Dumontet 01 Wenger 05 Chau 03)
- **LNH** à partir de la 3^e ligne (Crump 04 Rapoport 04 Dumontet 01 Emmanouilides 04 Aviles 03 Chau 03)
- **CAPI** : en association avec cisplatine (Culine 03)
- **Toutes posologies.**

Situations Non Acceptables SNA (**digestif, thoracique, sein**)

- **Associations gemcitabine / radiothérapie** (en dehors d'un protocole de recherche clinique)
- **Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résecable ou non opérable en association à la radiothérapie** (radio- chimiothérapie concomitante)
- **Cancer du sein en association à la capecitabine.**

Situation Médicale à Justifier SMJ = Situation III du décret CBU : Situations avec insuffisance de données INCa (**digestif, thoracique, sein**)

- **Cancer de l'estomac avancé ou métastatique en association avec un platine**
- **Cancer de l'oesophage avancé ou métastatique en association avec le cisplatine**
- **Carcinome hépato-cellulaire**
- **Cancer du pancréas : protocole GEMOX** et associations autres (OMIT : GEMOX justifié pour les sujets jeunes en bon état général).
- **CBNPC en situation néoadjuvante**
Néoadjuvant : option à discuter en RCP. Les stades concernés relèvent de la stratégie médicale (thésaurus régionaux)
- **CBNPC en situation adjuvante**
Le schéma scientifiquement reconnu demeure Navelbine cisplatine. Le cisplatine peut être retenue si CI au carboplatine.
- **CBNPC localement avancé ou métastatique en 1^e ligne en polychimiothérapie triplet + carboplatine et docetaxel ou + cisplatine et vinorelbine ou + autres.**
Les **triples associations** intégrant la gemcitabine relèvent d'une insuffisance de données dans le référentiel INCa. L'OMIT B PL attire l'attention des prescripteurs sur la toxicité marquée de ces triples associations sans bénéfice réel démontré. Ces situations sont donc **considérées comme des situations médicales NON justifiées.**
- **Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)**
 - Diffus,
 - En 1^{ère} ligne
 - Après chimiothérapies antérieures, en monothérapie
 - Après chimiothérapie(s) antérieure(s), en association
- **Mésothéliome pleural malin (MPM)**
 - En 1^{ère} ligne en monothérapie
 - En 1^{ère} ligne en association
 - Après chimiothérapie(s) antérieure(s) et en association
SM justifiée en association avec cisplatine après progression sous Alimta (Castagneto 05 Nowak 02)
carboplatine retenu si CI au cisplatine (Favaretto 03)
monothérapie retenue si CI aux sels de platine
- **Cancer du sein métastatique**
 - **En monothérapie après anthracyclines et taxanes** (Rha 05 Modi 04).
 - **En association à la doxorubicine y compris doxorubicine liposomale (Caelyx[®])** (Fabi 06, Rivera 03, Levin 02, Sanchez-Rovira 00)
 - **En association avec l'épirubicine** (Hausmaniger04)
 - **En association avec la vinorelbine (Navelbine[®])** (Martin 07)
 - **En association à cisplatine** (Konecny 04)
 - **En association au trastuzumab (patientes HER2 +), dans les cancers du sein métastatiques** (Brufsky 06, O'Shaughnessy 04)
 - **En association au docétaxel, dans le cancer du sein métastatique** (Chan 05, Macroudis 1999, Fumoleau 06, Palmeri 05)
- **Cancer du sein** adjuvant et néoadjuvant
- **Cancer de la vessie** au stade invasif : associations autres que AMM et SMA
Néoadjuvant
- **Cancer des voies biliaires** avancé ou métastatique : associations autres que PTT
- **Maladie de Hodgkin et LNH** : 1^e et 2^e lignes
- **Cancer germinifère** chez des patients prétraités ou réfractaires (essai)
- **Colon, péritoine**

- **Glandes endocrines**
- **ORL, thymus**
- **Rein, bassinet, prostate,**
- **Utérus, vagin,**
- **Ovaire en 1^e intention**
- **Localisations et situations non citées dans AMM, PTT et SMA**

Les études citées dans le paragraphe des SMJ ont fait l'objet de discussions entre praticiens des forums spécialisés. Elles ne sont pas suffisantes pour justifier l'utilisation de Gemzar[®] dans ces situations médicales. Il est donc souhaitable que pour ces situations, ainsi que les autres situations hors AMM, hors SMA et hors PTT, des échanges prospectifs aient lieu entre les praticiens sur le forum OMIT pour discuter de l'évolution des données scientifiques (vous pouvez joindre la permanence de l'OMIT au : 02-41-35-28-68).

De nouvelles données sont nécessaires pour justifier, après consensus, de ces situations

***RECOMMANDATIONS / ARGUMENTAIRES**

Centres de référence pour les sarcomes et maladies rares

- **Sarcomes :**

RCP SATRAPI Institut de Cancérologie Rennais et Centre Hospitalier de Saint-grégoire

RCP Sarcomes ONCO PL Nantes

- **Autres maladies rares :**

RCP SATRAPI Institut de Cancérologie Rennais et Centre Hospitalier de Saint-grégoire

Comité maladies rares : Réseau ONCO PL

Expert extérieur en précisant les coordonnées pour information

Situations temporairement acceptables PTT (digestif, thoracique, sein) / SMA OMIT B PL (actualisations ou autres organes)

PTT digestifs

- **Cancer du pancréas : traitement adjuvant**

Schéma thérapeutique : chimiothérapie adjuvante par 6 cycles de gemcitabine (1000 mg/m² en 30 min J1, J8, J15 ; J1=J28) (niveau de preuve B), à débiter dans les 6 semaines suivant l'intervention.

Cette utilisation du Gemzar se base sur l'étude de phase III, de Neuhaus présentée à l'ASCO 2005, sur 368 patients où la survie sans récurrence (14,2 mois) observée dans le bras avec gemcitabine adjuvante est deux fois celle du bras observation (7,5 mois ; p < 0,001).

Cependant il existe aussi 2 essais thérapeutiques en cours (ESPAC et EORTC-FFCD 0304).

En terme de sécurité les caractéristiques de la population traitée, la posologie et le rythme utilisés sont semblables à ceux des essais ayant conduit à l'AMM dans l'adénocarcinome du pancréas

Tolérance : l'utilisation dans l'adénocarcinome du pancréas en situation adjuvante doit être conduite avec les mêmes préoccupations de sécurité que dans les indications de l'AMM.

- **Cancer des voies biliaires avancé ou métastatique en monothérapie ou en association avec l'oxaliplatine (Protocole GEMOX) (tumeur non résécable et/ou patient non opérable) (Gebbia V 01 Tsavaris N 04 Penz M 01 Gelibter 05)**

- En monothérapie, la gemcitabine pourra être utilisée à la posologie de 1000mg/m² à J1 J8 J15 toutes les 4 semaines (J1=J29).

- En association avec l'oxaliplatine le schéma sera celui du protocole GEMOX : J1 gemcitabine à 1000mg/m² en perfusion de 100 minutes suivi à J2 d'oxaliplatine à 100mg/m² en perfusion de 2 heures, toutes les 2 semaines (J1=J15)

Dans ce type de cancer relativement rare, on dispose de peu d'études randomisées pour le choix d'une chimiothérapie palliative. Dans ce cadre, nous ne disposons que d'un seul essai contrôlé et randomisé qui

concernait des patients atteints d'un cancer avancé du pancréas et des voies biliaires (FELV) avec des données non significatives pour le sous-groupe « voies biliaires » et avec une toxicité non négligeable (41% effets grade 3-4).

Tous les autres essais disponibles sont pour des études, phase II non contrôlées avec un faible effectif. Parmi toutes ces études, qui utilisent des molécules diverses, nous disposons de plusieurs études de phase II qui confirment l'intérêt de la gemcitabine. Ce produit montre des résultats encourageants avec une médiane de survie >6 mois, et une tolérance acceptable

En monothérapie, le schéma thérapeutique le plus utilisé a été celui de 1000 mg/m² hebdomadaire à J1, J8, J15 toutes les 4 semaines.

D'autres études étudient des polychimiothérapies associées à la gemcitabine en particulier l'association avec l'oxaliplatine (André 04 Gebbia 05 Maindault 03), le FU (Murad 03 Alberts 05 Knox 04), l'irinotecan (Barghava 03), la capecitabine (Cho 05 Knox 05) et la radiothérapie (Lin 03).

L'association avec l'oxaliplatine apparaît être une des plus intéressantes avec de meilleurs résultats même chez les patients déjà prétraités mais avec une toxicité supérieure qu'avec la monothérapie de gemcitabine. Une attention particulière doit être apportée à cette situation.

Tolérance : lors de l'utilisation pour le traitement du cancer des voies biliaires avancé et/ou métastatique, il est recommandé aux prescripteurs une attention particulière en terme d'effets indésirables dont l'intensité peut être majorée du fait de l'association à l'oxaliplatine.

SMA

➤ **Cancer de l'ovaire en rechute**

Accepté par la FDA en juillet 2006 suite à l'étude de Pfisterer associant la gemcitabine au carboplatine versus le carboplatine seul.

La médiane de survie sans progression est de 8.6 mois dans le bras de combinaison versus 5.8 mois dans l'autre bras, p=0.0031

Le taux de réponses est de 47.2% versus 30.9%, p=0.0016

Pas de différence significative sur la survie globale.

Pas de différence significative sur la qualité de vie.

➤ **Cancer de la vessie en adjuvant:**

Un courrier sera envoyé à l'INCa afin de sensibiliser les institutions sur le problème du recrutement dans l'essai EORTC, notamment en cas d'altération de la fonction rénale, et donc de la vacuité dans la littérature médicale pour valider cette pratique courante.

Vous serez tenus informés de l'évolution de cette démarche.

Situations Non Acceptables SNA (digestif, thoracique, sein)

SNA digestives

➤ **Associations gemcitabine/radiothérapie en oncologie digestive**

L'activité radiosensibilisante de la gemcitabine a posé des problèmes majeurs de toxicité lors des premiers essais cliniques de l'association gemcitabine et radiothérapie. Cette association ne doit pas être effectuée en dehors de protocoles de recherche clinique (Azria D02)

SNA thoraciques

➤ **Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résecable ou non opérable en association à la radiothérapie (radio- chimiothérapie concomitante)**

Les mentions officielles de l'AMM précisent qu'il existe une contre indication absolue de l'association concomitante de la gemcitabine et de la radiothérapie, en raison du risque de radiosensibilisation, d'apparition de fibroses pulmonaires et oesophagiennes sévères.

En cas d'utilisation successive, la possibilité de radiosensibilisation grave justifie **qu'un intervalle d'au moins 4 semaines sépare la chimiothérapie par la gemcitabine de la radiothérapie.**

Ce délai peut être raccourci si l'état clinique du patient l'exige.

SNA sein

➤ **Cancers du sein, en association à la capecitabine**

Il n'existe que des études de phase II uniquement (Andres, Ahn, Gianni). Le taux de réponse varie de 20% à 50%, en première ligne ou dans les cancers du sein antérieurement traités par taxanes et anthracyclines. Il n'y a pas de preuve d'amélioration par rapport à la capecitabine en monothérapie.

Les publications disponibles à ce jour montrent un taux de réponse insuffisant par rapport aux alternatives thérapeutiques pour l'association gemcitabine-capecitabine. Par conséquent, l'utilisation de ce schéma n'est pas acceptable actuellement dans le traitement des cancers du sein.

Situation Médicale à Justifier SMJ = Situation III du décret CBU : Situations avec insuffisance de données INCa (digestif, thoracique, sein)

Situations digestives hors- AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Etat des données au 1/12/2006.

➤ **Cancer de l'estomac avancé ou métastatique en association avec un platine**

Quelques études de phase II non randomisées et avec des protocoles différents sont disponibles. L'étude de De Lange 03 montre dans une étude de 40 patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure 30% de réponses objectives selon un protocole GEM + cisplatine, alors que l'étude de Correale comprenait 36 patients avec 19/34 réponses objectives (4/34 RC et 15/34 RP) selon un protocole GEM+ FOLFOX4.

La toxicité du schéma thérapeutique dans l'étude de Correale 05 montrait une toxicité hématologique de grade 3-4 non négligeable (48% thrombopénie, et 58% de leucopénie) Ces résultats sont trop préliminaires même si l'association avec le platine semble synergique

➤ **Cancer de l'oesophage avancé ou métastatique en association avec le cisplatine**

Très peu d'études à l'appui de cette situation Des études de phase II non randomisées avec des schémas thérapeutiques différents, gemcitabine entre 800 à 1250 mg/m² et non superposables. Les patients étaient prétraités dans la publication d'Urba 04 et non prétraités dans celle de Kroep 04.

Une forte toxicité hématologique était montrée dans l'étude de Kroep 04 : grade 3-4 thrombopénie chez 24/36 patients, leucopénie >=3 chez 75% et une anémie chez 81%. Il est souhaitable d'attendre des données complémentaires pour définir les schémas les mieux adaptés en terme de bénéfice/risque.

➤ **Carcinome hépato-cellulaire**

Une étude testant 2 schémas différents sur 21 patients a conclu à un taux de réponse de 19% (Taieb 2003), mais le bénéfice d'une chimiothérapie reste incertain dans cette tumeur. Aucune phase III testant cette association n'est disponible et d'autres possibilités thérapeutiques restent ouvertes.

➤ **Cancer du pancréas : protocole GEMOX**

Pour le cancer métastatique, une étude de phase III comparative, du GERCOR (Louvret C et al. 2005) ne permet pas de montrer un bénéfice de survie avec le GEMOX par rapport à la gemcitabine seule et conclut à la nécessité d'études complémentaires.

C'est fait avec l'essai ECOG E6201, présenté à l'ASCO 2006, qui a comparé la gemcitabine à la posologie de l'AMM à l'association GEMOX selon le schéma du GERCOR. Le but de l'essai était de démontrer une amélioration de la médiane de survie de 6 à 8 mois. 832 patients ont été inclus. Les taux de réponses ont été de 5 % pour la gemcitabine et de 9 % pour le GEMOX. Les médianes de survie ont été respectivement de 4,9 mois et 5,9 mois, différence non significative (p=0,7 ; hazard ratio : 0,88, intervalle de confiance : 0,73-1,05).

Situations thoraciques hors- AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Etat des données au 04/07/07

➤ **Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) en situation adjuvante**

Il n'existe pas d'études cliniques jugées pertinentes dans cette indication. L'efficacité de l'association cisplatine-gemcitabine n'est établie que dans les formes localement avancées ou métastatiques et il n'est pas possible de préjuger de son efficacité en situation adjuvante sur des données validées en situation localement avancée ou métastatique.

➤ **Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique en 1^{ère} ligne**

en polychimiothérapie triplet + carboplatine et docétaxel ou +cisplatine et vinorelbine ou + autres

Données disponibles : études cliniques ayant étudié différentes associations en triplet incluant gemcitabine.

Une étude de phase III randomisée multicentrique (Allemagne-Suisse) (Laack E 04) a comparé gemcitabine + vinorelbine + cisplatine versus gemcitabine + vinorelbine chez 300 patients naïfs de traitement avec un CBNPC stade IIIB / IV.

Une seconde étude de phase III randomisée, multicentrique (Alberola V 03) a comparé gemcitabine + cisplatine versus gemcitabine + vinorelbine suivi par vinorelbine + ifosfamide versus gemcitabine + cisplatine + vinorelbine chez 555 patients présentant un CBNPC de stade IIIB ou IV :

- GC : gemcitabine 1250 mg/m² J1 et J8 + cisplatine 100 mg/m² J1 toutes les 3 semaines, 6 cycles ;
- GCV : gemcitabine 1000 mg/m² J1 et J8 + cisplatine 100 mg/m² J1 + vinorelbine 25 mg/m² J1 et J8 toutes les 3 semaines, 6 cycles ;
- GV-VI : gemcitabine 1000 mg/m² + vinorelbine 30 mg/m² J1 et J8, toutes les 3 semaines, 3 cycles puis vinorelbine 30 mg/m² J1 et J8 + ifosfamide 3 g/m² J1, toutes les 3 semaines, 3 cycles.

Le taux de réponse a été significativement inférieur dans le doublet sans platine : GC 42 % ; GCV 41 % ; GV-VI 27 % ; GC vs GV-VI : p = 0.003

Il n'y a pas de différence en termes de survie médiane ou de " time to progression " entre les différents groupes.

La toxicité a été plus importante pour le triplet GCV :

- neutropénie de grade 3 ou 4 : GC 32 % ; GCV 57 % ; GV-VI 27 % ; p < 0.05 ;
- neutropénie fébrile : GC 4 % ; GCV 19 % ; GV-VI 5 % ; p < 0.0001 ;
- thrombocytopénie de grade 3 ou 4 : GC 19 % ; GCV 23 % ; GV-VI 3 % ; p = 0.0001 ;
- vomissements de grade 3 ou 4 : GC 22 % ; GCV 32 % ; GV-VI 6 % ; p < 0.0001.

En conclusion, ces études sur l'utilisation de triplets comportant gemcitabine ne montrent pas de bénéfice en termes de survie médiane avec une toxicité plus importante pour le triplet par rapport au doublet.

L'OMIT B PL attire l'attention des prescripteurs sur la toxicité marquée de ces triples associations sans bénéfice réel démontré. Ces situations sont donc considérées comme des situations médicales NON justifiées.

➤ Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) diffus

Une étude de phase II (Neubauer MA 05) a étudié l'association gemcitabine + carboplatine chez 69 patients naïfs de traitement (66 évaluable) avec un CBPC diffus : carboplatine (AUC = 5) à J1 + gemcitabine 1100 mg/m² à J1 et J8, tous les 21 jours pendant 4 cycles.

Il y a eu 2 réponses complètes (3.0 %), 26 réponses partielles (39.5 %) et 23 malades ont stabilisé leur pathologie (38.4 %). 15 patients ont eu une progression de la maladie (22.7 %). La survie médiane a été de 9.2 mois (1-22.6) avec un taux de survie à 1 an de 33 % et un délai médian de progression de 3.8 mois (1.0-9.9).

Une toxicité grade 3- 4 a été rapportée : neutropénie (39.1 %), thrombocytopénie (31.9 %), anémie (13.0 %) et asthénie (4.3 %).

En conclusion, il s'agit d'une étude de phase II qui montre une certaine efficacité de l'association gemcitabine + carboplatine chez des patients avec un CBPC diffus. D'autres études sont nécessaires pour confirmer cette indication.

➤ Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) en 1^{ère} ligne

Une étude de phase II, multicentrique (Italie), randomisée (De Marinis F 05) a comparé gemcitabine + cisplatine + étoposide versus gemcitabine + cisplatine 1^{ère} ligne chez 140 patients naïfs de traitement avec un CBPC avancé de faible pronostic.

Les traitements étaient :

- GEC : cisplatine : 70 mg/m² J1 ; étoposide 50 mg/m² J1 à J3 ; gemcitabine 1000 mg/m² J1 et J8 ;
- GC : Cisplatine 70 mg/m² J1 + gemcitabine 1250 mg/m² J1 et J8 ; un cycle tous les 21 jours.

626 cycles ont été administrés (303 GEC, 323 GC) avec une moyenne de 4 cycles par patient dans chaque bras.

Les taux de réponse objective ont été :

- 63 % (IC95% ; 49-71 %) pour GEC
- 57 % (IC95% ; 43-67 %) pour GC ; avec un taux de réponse complète plus élevé dans le groupe GEC (18.6 % vs 4.3 % pour GC).

Le délai de progression de la maladie a été similaire dans les 2 groupes : 6 mois (GEC) vs 7 mois (GC) ainsi que la survie médiane : 9.5 mois (GEC) vs 10 mois (GC) ; les taux de survie à 1 an : GEC 50% vs GC 48% et à 2 ans : GEC 9% vs GC 7%.

La myélosuppression a été la principale toxicité observée dans les 2 groupes, mais de façon plus prononcée dans le groupe GEC :

- Neutropénie sévère de grade 3 ou 4 : 41 % pour GEC vs 24 % pour GC,
- Neutropénie fébrile : 10% pour GEC vs 0% pour GC,
- Thrombocytopénie sévère : 41% GEC vs 27% GC,

Dans le groupe GEC, les taux de retard de traitement et de réduction de dose ont été supérieurs.

Pour la toxicité non hématologique, il n'y a pas de différence.

En conclusion, cette étude montre un taux de réponse complète plus élevé dans le groupe gemcitabine + cisplatine. Des données complémentaires sont nécessaires.

➤ **Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) après chimiothérapies antérieures, en monothérapie**

Données disponibles : études de phase II.

Une étude de phase II (Hoang T et al) a étudié gemcitabine monothérapie chez 27 patients en rechute avec un CBPC (2^{ème} ligne). Le schéma posologique a été le suivant : gemcitabine 1250 mg/m² IV à J1 et J8, toutes les 3 semaines.

Sur les 24 patients qui ont reçu au moins 2 cycles de gemcitabine, seulement 3 ont stabilisé leur pathologie après 6 cycles, alors que 21 ont progressé. Le délai de progression a été de 6 semaines chez les patients dits "sensibles" (groupe S) et de 5.6 semaines chez les patients "résistants" (groupe R), avec une survie médiane pour les patients "sensibles" et "résistants" 8.8 mois et 4.2 mois respectivement, soit 6.4 mois en global.

Le taux de survie à 1 an a été de 33 % pour le groupe S, de 16.7 % sur le groupe R et de 25.4 % tout patients. Les effets indésirables rapportés ont été : myélosuppression avec neutropénie grade 3-4 (30 %) et thrombocytopénie grade 3 (30 %).

Une seconde étude de phase II (Masters GA et al) a étudié gemcitabine en monothérapie chez 46 patients avec un CBPC en récurrence. Gemcitabine a été administrée à la posologie de 1000 mg/m² à J1 – J8 – J15, le cycle étant répété tous les 28 jours.

Les taux de réponse ont montré une réponse objective de 11.9 % (IC90% 4.9 à 23.7 %) tous patients confondus avec 1 réponse chez un patient "réfractaire" (5.6 %) et 4 chez des patients "sensibles" (16.7%).

La durée de rémission a été de 1.8 à 4.1 mois et la survie médiane de 7.1 mois.

En termes de toxicité, ont été rapportées des leucopénies de grade 3 ou 4 (18 % - 8 patients), des neutropénies de grade 3 ou 4 (27 % - 12 patients) et des thrombocytopénies de grade 3 ou 4 (27 % - 12 patients).

La troisième étude de phase II (van der Lee I et al) a étudié gemcitabine en monothérapie en cas de CPBC réfractaire 2^{ème} ligne chez 38 patients.

Il y a eu 5 réponses partielles, 0 réponse complète soit un taux de réponse global de 13 % (IC95% ; 6-27%).

Le délai de progression de la maladie est variable : 4 à 20 semaines, avec une moyenne de 8 semaines. La survie médiane a été de 17 semaines (4-84 semaines).

Une toxicité hématologique a été rapportée : thrombocytopénie de grade 3 (28 %) et leucopénie de grade 3 (18 %). Une toxicité non hématologique a surtout concerné des nausées.

En conclusion, il s'agit uniquement d'études de phase II concernant gemcitabine administrée en monothérapie chez des patients présentant un CBPC réfractaire. Les taux de réponse sur ces petites cohortes sont faibles. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données.

➤ **Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) après chimiothérapie(s) antérieure(s), en association**

Une étude de phase III randomisée, multicentrique (Steele JP 01) a comparé gemcitabine + carboplatine vs cisplatine + étoposide chez 77 patients (39/38) avec un CBPC stade avancé, de faible pronostic.

Chaque cycle de 21 jours comprenait :

- gemcitabine 1200 mg/m² à J1 et J8 + carboplatine (AUC = 5) à J1 ou
- cisplatine 60 mg/m² à J1 + étoposide 120 mg/m² IV à J1 + 100 mg per os à J2 et J3

Une toxicité hématologique a été rapportée dans 25 % des cycles gemcitabine / carboplatine et dans 16 % des cycles cisplatine / étoposide.

Dans le groupe cisplatine + étoposide, ont également été observés : alopecie, néphropathie, nausées et vomissements, neutropénie.

Le groupe London Lung Cancer Group ne conclut pas sur l'activité, la tolérance chez ce type de patients.

Une étude de phase II, multicentrique (Italie) (Rapti A) a étudié l'association gemcitabine + vinorelbine chez 35 patients en 3^{ème} ligne et réfractaires à une 1^{ère} ligne présentant un CBPC en rechute.

Le schéma associait gemcitabine 1100 mg/m² et vinorelbine 25 mg/m² à J1 – J8 toutes les 3 semaines.

Il y a eu : 2 réponses partielles (6 %) observées pendant 5.6 mois (PR3) et 11.1 mois (R), la pathologie est restée stable chez 8 patients (23 %) et elle a progressé chez 25 patients (71 %). La médiane de survie globale a été de 4.5 mois avec un taux de survie globale à 6 mois de 42.6 %.

Les effets indésirables hématologiques rapportés ont été notamment :

- neutropénie grade 3-4 chez 25 % des patients,
- thrombocytopénie grade 3-4 chez 14 % des patients.

Une neutropénie fébrile a été observée chez 3 patients (8.6 %) avec 1 décès par sepsis.

Une toxicité non hématologique a été rapportée avec : neurotoxicité grade 2 chez 14 % des patients et asthénie grade 2-3 chez 17 % des patients.

Une étude de phase II multicentrique (Italie) (Agelaki S 04) a étudié l'association gemcitabine + irinotécan chez 31 patients en rechute avec un CBPC déjà traité en 2^{ème} ligne.

Le traitement était : gemcitabine 1000 mg/m² à J1 et J8 + irinotécan 300 mg/m² à J8, tous les 21 jours.

16 (52 %) des patients ont une tumeur " sensible " et 15 (48 %) une tumeur " réfractaire ". 15 (48%) patients ont reçu 2 ou plus cycles.

Tous les patients sont évaluables pour la toxicité, 26 pour l'analyse des réponses.

Une moyenne de 3 cycles par patient a été administrée (écart 1 – 6).

Il y a eu 3 réponses partielles avec un taux global de réponse de 10 % (IC95% : 0.73 – 20.09) ; la pathologie a été stable chez 7 patients (22 % ; analyse en intention de traiter).

Deux des répondants avaient une tumeur " réfractaire " et 1 une tumeur " sensible ".

Le délai de progression médian a été de 4.5 mois, avec une durée médiane des réponses de 2.5 mois, et une survie médiane de 6 mois.

Une toxicité hématologique a été observée avec notamment :

- neutropénie grade 3-4 ont été observés chez 9 patients (29%).
- thrombocytopénie grade 3-4 chez 4 patients (13%).

Parmi les autres effets indésirables rapportés, une diarrhée de grade 3-4 a été observée chez 3 patients (10 %). 3 patients ont eu une neutropénie fébrile. Il n'y a pas eu de décès lié au traitement.

Une étude de phase II multicentrique (Grèce) (Agelaki S 04) a étudié l'association gemcitabine + docétaxel chez 22 patients ayant un CBPC déjà traité en 2^{ème} ligne + réfractaire à 1^{ère} ligne de chimiothérapie : gemcitabine 1000 mg/m² à J1 et J8 + docétaxel 75 mg/m² à J8, tous les 21 jours.

15 (22 %) des 22 patients ont reçu 2 précédents protocoles et 14 (64 %) sont réfractaires à la 1^{ère} ligne de chimiothérapie.

Il n'y a eu aucune réponse complète ou partielle, mais une stabilisation de la pathologie chez 1 patient (5 %).

La survie médiane a été de 14 semaines et le taux de survie à 6 mois de 28 %. Une toxicité de grade 2 ou 3 a été rapportée de manière peu fréquente et facilement maniable.

En conclusion, les données de ces études montrent une efficacité des associations incluant gemcitabine.

D'autres études sont nécessaires pour pouvoir conclure.

➤ **Mésothéliome pleural malin (MPM) en 1^{ère} ligne en monothérapie**

Données disponibles : une étude de phase II (van Meerbeeck JP 1999) avec l'utilisation de gemcitabine en monothérapie (1250 mg/m² IV 30 min à J1 – J8 – J15 ; cycles de 28 jours ; jusqu'à 10 cycles tant que la progression ou une toxicité le permettaient) chez 27 patients naïfs de traitement présentant un MPM histologiquement prouvé.

Il y a eu 2 réponses objectives soit un taux de réponse de 7 % (IC 95% : 1-24 %) et une survie médiane de 8 mois.

Une neutropénie de grade 3 ou 4 a été observée chez 30 % des patients, sans épisode de neutropénie fébrile. 1 cas de syndrome urémique hémolytique imputé à gemcitabine.

En conclusion, il s'agit d'une étude de phase II chez un petit nombre de patients présentant un MPM histologiquement prouvé qui a montré un faible taux de réponse (7 %). D'autres études sont nécessaires.

➤ **Mésothéliome pleural malin (MPM) en 1^{ère} ligne en association**

Données disponibles : plusieurs études de phase II.

- Une première étude de phase II multicentrique (Italie) (Favaretto AG 03) a étudié l'association gemcitabine + carboplatine (carboplatine (AUC = 5) à J1 + gemcitabine 1000 mg/m² à J1-J8-J15 ; cycle répété toutes les 4 semaines) chez 50 patients (dont 62 % de patients naïfs de traitement) présentant un MPM 1^{ère} et 2^{ème} ligne :

Les taux de réponse ont été :

- réponse partielle : 36 % (13 patients ; IC95% : 15-40%) ;

- progression de la pathologie : 24 % (12 patients) ;
- stabilisation de la pathologie : 25 % (50 patients). Il n'y a eu aucune réponse complète.
La durée médiane de la réponse a été de 55 semaines avec des écarts entre 13-113 semaines.
La survie moyenne a été de 66 semaines avec 53 % des patients vivants à 1 an, 30 % à 2 ans et 20 % à 3 ans.
La période sans progression de la maladie a été de 40 semaines.
Le bénéfice clinique a été bon : amélioration de la dyspnée (46 %), augmentation du poids (40 %), réduction de la douleur (26 %).

L'association a été globalement bien tolérée : 18 épisodes (11 %) de leucopénie de grade 3 ou 4 (évalué sur les 4 premiers cycles) ; des cas de thrombocytopénie plus fréquents : 24 épisodes (15 %) de grade 3 ou 4 chez 17 patients mais réversibles et sans complication type sepsis ou hémorragie ; 8 épisodes (5 %) d'anémie de grade 3. Il n'y a pas eu de toxicité non hématologique de grade 3-4.

• Une étude de phase II multicentrique (van Haarst JM 02) a évalué l'association gemcitabine + cisplatine chez 25 patients naïfs de traitement présentant un MPM (en 1^{ère} ligne).

Chaque cycle de 3 semaines comprenant : gemcitabine 1250 mg/m² à J1 et J8 + cisplatine 80 mg/m² à J1, maximum 6 cycles.

25 patients ont été évaluables (7 patients non évaluables) avec des taux de réponse suivant :

- 4 réponses partielles (PR) : ORR 16 % ; IC95% : 1-31 % ;
- 0 réponse complète ;
- 18 pathologies stables ;
- 3 progressions de la maladie.

Le délai de progression a été de 6.1 mois (IC95% ; 5.7 à 6.5 mois) avec une durée médiane de survie médiane de 14.6 mois à partir du diagnostic et de 9.6 mois à partir du début du traitement (IC95% ; 7.3 à 11.4 mois).

Il n'y a pas eu de différence significative concernant la qualité de vie. Il n'y a pas eu de toxicité inattendue.

Cette même association avait également été évaluée dans un essai de phase II (Byrne, JCO, 1999³⁵³) conduit sur 21 patients et rapportant une réponse partielle chez 9 patients (47.6 %).

• Une autre étude de phase II multicentrique (Schutte W 03) a étudié l'association gemcitabine + oxaliplatine chez 25 patients naïfs de traitement, ambulatoires présentant un MPM (en 1^{ère} ligne).

Chaque cycle de 21 jours comprenait : gemcitabine 1000 mg/m² IV sur 30 min + oxaliplatine 80 mg/m² IV sur 30 min à J1 et J8 ; 3 cycles maximum.

Il y a eu une réponse partielle chez 10 patients (40 % ; IC95% 21-61 %) ; la pathologie est restée stable chez 6 patients (24 % ; IC95% 9-45 %) et elle a progressé chez 9 patients (36 % ; IC95% 18-57 %) avec un délai médian de la progression de la maladie de 7 mois.

La survie médiane a été de 13 mois avec un taux de survie à 1 an de 60 % (IC95% : 31-72 %) et 2 décès par progression de la maladie.

La toxicité a été principalement hématologique ; des nausées et vomissements de grade 3-4 ont été rapportés chez 8% des malades, des neuropathies chez 8% et des diarrhées chez 4%.

En conclusion, il s'agit d'études de phase II concernant l'utilisation de gemcitabine en association à un sel de platine (cisplatine, oxaliplatine ou carboplatine). Ces études ont montré des réponses partielles. L'association gemcitabine + carboplatine a par ailleurs montré un bon bénéfice clinique. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données.

➤ **Mésothéliome pleural malin (MPM) après chimiothérapie(s) antérieure(s) et en association**

Une étude de phase II multicentrique (Nowak AK 02) a étudié l'association gemcitabine + cisplatine chez 53 patients prétraités avec un MPM (en 2^{ème} ligne).

Le traitement comprenant : cisplatine 100 mg/m² IV à J1 + gemcitabine 1000 mg/m² IV à J1-J8-J15 ; cycle répété tous les 28 jours, 6 cycles maximum.

La qualité de vie et la fonction pulmonaire ont été évaluées à chaque cycle.

La meilleure réponse chez 52 patients a été :

- réponse complète : 0 ;
- réponse partielle : 17 (33 % ; IC95% : 20-46 %) ;
- pathologie stable : 31 (60 %) ;
- progression de la pathologie : 4 (7 %) avec un délai moyen avant progression de la pathologie de 6.4 mois.

La survie médiane à partir du diagnostic et à partir du traitement a été respectivement de 17.3 mois et de 11.2 mois.

En termes de qualité de vie, la capacité vitale et la qualité de vie globale des patients sont restées stables chez tous les patients et améliorées significativement chez les patients répondeurs (p = 0.002).

La toxicité majeure a été une toxicité hématologique ce qui nécessitait de limiter l'intensité de dose moyenne à 75 % diminution de la dose de gemcitabine.

Les fréquences des effets indésirables hématologiques ont été notamment :

- thrombocytopenie grade 3-4 : 49 % des patients,
- neutropénie de grade 3 ou 4 : 56 % des patients.

2 patients ont développé une neutropénie fébrile.

En conclusion, cette étude montre un effet bénéfique en termes de qualité de vie pour l'association gemcitabine + cisplatine chez des patients prétraités avec un MPM. D'autres études sont nécessaires.

Situations sénologiques hors-AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Etat des données au 06/06/08

1/ EN MONOTHERAPIE :

➤ **Cancers du sein métastatiques en monothérapie après anthracyclines et taxanes.**

Des études de phases 2 ont montré des taux de réponse aux alentours de 20%. De ce fait, des données supplémentaires seraient nécessaires pour évaluer l'intérêt de la gemcitabine en monothérapie dans les cancers du sein métastatique.

Auteur principal +année	Type d'étude Nombre de patientes	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
Rha 2005	Phase II N= 38 Prétraitées plusieurs lignes	gemcitabine 850 mg/m ² J1 J8 J15 q 4 sem.	RO= 20% Durée médiane r Survie globale : 11 mois éponses : 9 mois	Bien tolérée
Modi 2004	Phase II N= 22 Après 2 à 4 ligne de chimio	gemcitabine 600 à 1600mg/m ² hebdo	RO = 17% [4 ; 41]	Bien tolérée

2/ ASSOCIATIONS

➤ **En association à la doxorubicine y compris doxorubicine liposomale (CAELYX®), dans les cancers du sein métastatiques :**

Auteur principal +année	Type d'étude Nombre de patientes	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
Fabi et al. 2006	Phase II N= 38 Prétraitées	Caelyx® 25mg/m ² J1 + Gemcitabine 800mg/m ² J1 et J8 q3S	RO = 47,8% Durée médiane réponses : 7 mois TTP : 7 mois	Bien tolérée
Rivera et al. 2003	Phase II N= 49 1 ^{ère} ligne M+	Caelyx® (24mg/m ² , J1)+ Gemcitabine (800 mg/m ² , J1 & 8) q3s	RO = 52% [37 ; 67] Durée médiane réponses : 5,6 mois TTP : 4,5 mois Survie globale : 16,1 mois	Bien tolérée

Deux études phase II ont associé Caelyx® et Gemzar® (gemcitabine) en première ligne métastatique. Dans l'étude de Fabi et al [1], la combinaison de Caelyx® (25mg/m², J1) et de gemcitabine (800 mg/m², J1 & 8) toutes les 3 semaines a été évaluée chez 50 patientes atteintes de cancer du sein métastatique dont 23 déjà prétraitées en phase métastatique.

La combinaison est bien tolérée sans aplasie fébrile. Une patiente a présenté une baisse transitoire de la FEVG. Le taux de réponse est de 47,8%, indépendant d'un traitement préalable par anthracycline. La durée de réponse est de 7 mois.

Dans l'étude de Rivera et al [2], la combinaison de Caelyx® (24mg/m², J1) et de Gemcitabine (800 mg/m², J1 & 8) toutes les 3 semaines a été étudiée en première ligne chez 49 patientes atteintes de cancer du sein métastatique. La toxicité est surtout hématologique, mais sans aplasie fébrile. Les toxicités non-hématologiques les plus fréquentes sont les nausées-vomissements, la fatigue, la mucite et le syndrome main-pied. Une patiente a présenté une baisse transitoire de la FEVG. Le taux de réponse est de 52% dont 6% de réponse complète. Le temps jusqu'à progression est de 4,5 mois. La survie globale est de 16,1 mois.

L'étude de Levin et al, a évalué l'association cyclophosphamide-doxorubicine-gemcitabine chez des patientes (n=20) atteintes de cancer du sein métastatique ou localement avancé. Ce traitement a été bien toléré (bien que nécessitant l'apport de G-CSF) et le taux de réponse a été de 89%. Cependant il s'agit d'une étude ne portant que sur 20 patientes.

Dans l'étude de Sanchez-Rovira et al (phase II), incluant 41 patientes atteintes de cancer du sein métastatique, a été évaluée l'efficacité d'un traitement de 1ère ligne associant doxorubicine (30 mg/m² administré à J1) avec

paclitaxel (135 mg/m²) et gemcitabine (2500 mg/m²) administrés à J2, tous les 14 jours. Le taux de réponse a été de 80.4% avec 36.6% de patientes présentant une réponse complète. La survie médiane a été de 27 mois avec une médiane de temps jusqu'à progression de 15 mois. 17 patientes ont présenté une neutropénie de grade 3/4, avec un cas de neutropénie fébrile. Deux patientes ont présenté une diminution de 10 à 20% de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et une patiente a eu une FEVG diminuée de plus de 20%.

➤ **En association avec l'épirubicine :**

Une seule publication a été retrouvée pour un essai de phase II (Hausmaninger et al) n'établissant pas de comparaison à un traitement de référence.

➤ **En association avec la vinorelbine (Navelbine®) :**

Plusieurs études de phases II ont été publiées sans comparaison à la monothérapie et avec une amélioration du taux de réponse non évident.

Une étude de phase III (Martin et al – étude GEICAM), randomisée, multicentrique, incluant 252 patientes, a comparé l'efficacité de l'association gemcitabine-vinorelbine à celle d'un traitement par vinorelbine en monothérapie. Le critère principal était la survie sans progression qui était de 6 mois pour le groupe recevant l'association gemcitabine-vinorelbine et de 4 mois pour le bras traité par vinorelbine seule. Par contre, il n'y a pas eu d'amélioration de la survie globale qui était de 15.9 mois pour le groupe traité par l'association gemcitabine-vinorelbine contre 16.4 mois pour le groupe traité par vinorelbine en monothérapie. Le taux de réponse objective était de 36% pour le bras traité par l'association contre 26% pour le groupe recevant vinorelbine en monothérapie. Il y a eu plus de cas de toxicités hématologiques chez les patientes traitées par gemcitabine+vinorelbine avec 61% de neutropénie de grade 3 ou 4 et 13% de neutropénie fébrile, contre 55% de neutropénie de grade 3 ou 4 et 6% de neutropénie fébrile chez les patientes traitées par vinorelbine seule.

➤ **En association à cisplatine :**

Il s'agit d'une association à une molécule peu utilisée dans le cancer du sein. Le taux de réponse paraît intéressant mais il n'y a pas de comparaison à la monothérapie. Konecny

➤ **En association au trastuzumab (patientes HER2 +), dans les cancers du sein métastatiques :**

Deux études de phase II ont montré que l'addition du trastuzumab à une chimiothérapie comportant de la gemcitabine est associée à un taux de réponse (RR) plus élevé et à un allongement du temps jusqu'à progression (TTP) ainsi qu'une amélioration de la survie globale (OS) chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2+. Cependant ces études de phase II ont porté sur peu de patientes (64 patientes incluses dans chaque essai).

Auteur principal +année	Type d'étude Nombre de patientes	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
Brufsky 2006	Phase II N= 64 HER2+	Gemcitabine 1250 mg/m ² J1 & J8 q 3 sem. + trastuzumab q 3 s	RO = 53% [40 ; 66] TTP : 6 mois	Bien tolérée
O'Shaughnessy Y 2004	Phase II N= 64 HER2+2 ^{ème} ligne	Gemcitabine 1000 mg/m ² J1 & J8 q 3 sem. + trastuzumab hebdo	RO = 38% [40 ; 66] Durée médiane réponses : 5,8mois TTP : 5,8 mois Survie globale : 14,7 mois	Bien tolérée

➤ **En association au docétaxel, dans le cancer du sein métastatique :**

Une étude récente de phase III comparant gemcitabine-docétaxel (GD) avec capecitabinedocétaxel (CD) pour le cancer du sein métastatique montre une survie sans progression comparable, avec une toxicité moindre pour les patientes sous GD, en termes d'arrêts de traitement pour effets secondaires (p=0.0014)

Auteur principal +année	Type d'étude Nombre de patientes	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
Chan et al.	Phase III N= 305 1 ^{ère} /2 ^{nde} ligne après Anth.	Gemcitabine 1000 mg/m ² J1 & J8 Docetaxel 75mg/m ² q3s Vs Capecitabine 2500mg/m ² J1 à J14 Docetaxel 75mg/m ² J1 q3s	RO : 32% GD et CD PFS : 8 mois GD et CD	Arrêt pour EIG 13% GD vs 28% CD (p=0.0014)
Mavroudis D et al.	Phase II N= 52 Après anthracyclines	G 90MG/m ² J1 et J8 D 100mg/m ² J8 Reprise J21	RO = RO = 54% [40 ; 67] Durée médiane réponses : 3,6 mois Temps médian jusqu'à progression (TTP) : 8 mois	Bien tolérée

SMJ

➤ CBNPC localement avancé ou métastatique

L'oxaliplatine* n'est pas recommandé par les membres du forum « poumon » et les membres du comité de pilotage. En cas de contre-indication au Cisplatine l'alternative est le Carboplatine ou une bi-thérapies sans platine. Aucune étude publiée n'a comparé Gem-Cis à Gem-Ox. Les phases II de Cappuzo 05 et Franciosi 03 ne sont pas suffisantes pour considérer l'oxaliplatine comme une alternative.

Références bibliographiques :

- André T, Tournigand C** et al. On behalf of the GERCOR group, gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma. *Annals Oncology* 2004;15:1339-43.
- Zatlouk P** and al. Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage IIIB non-small cell lung cancer : a phase III randomized trial. *Lung Cancer* 2003;41:321-31.
- Pujol JL** and al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer : a phase III study addressing the case for cisplatin. *Annals Oncology* 2005;16:602-10.
- Georgoulas V** and al. Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer : a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:2937-45.
- Castagneto B** and al. Cisplatin and gemcitabine in malignant pleural mesothelioma : a phase II study. *Am J Clin Oncol* 2005 ;28:223-6.
- Nowak AK** and al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002 ;87:491-96.
- Favaretto AG** and al. Gemcitabine combined with carboplatin in patients with malignant Pleural mesothelioma. *A C Soc* 2003 ;97:2791-97.
- Oettle H, Post S, Neuhaus P** and al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007 Jan 17;297(3):267-77.
- Crump M.** and al Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma : a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer*. 2004; 101(8):1835-42.
- Fossa A** and al. : gemcitabine as a single agent in the treatment of relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(12):3786-92
- Rapoport AP** and al : Autologous stem cell transplantation followed by consolidation chemotherapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34(10) : 883-90.
- Zinzani, Baliva** and al : Gemcitabine Treatment in Pretreated Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2000; 18(13):2603-06
- Santoro A** and al : gemcitabine in the treatment of Refractory Hodgkin's Disease : Result of a Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol* 2000; 18(13):2615-19
- Zinzani** and al : value of gemcitabine treatment in heavily pretreated Hodgkin's disease patients. *hematologica* 2000; 85:926-29
- Baetz T** and al 2003 : Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease : a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 2003; 14:1762-67
- Arriagada R** and IALT : Cisplatin-based Adjuvant Chemotherapy in patients with Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:351-60
- Comella P** and al : Randomized Trial Comparing Gemcitabine, and Vinorelbine With Either Cisplatin and Gemcitabine or Cisplatin and Vinorelbine in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer : Interim Analysis of a Phase III Trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000; 18(7):1451-57
- O'Saughnessy JA** and al : phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Cl Br Can* 2004; 5:142-47
- Culine S** and al : Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomized phase II study--trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01). *J Clin Oncol* 2003 Sep 15;21(18):3479-82.
- Hensley L** and al : gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma : results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002, 20:2824-31
- Look KY** and al : Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol oncol* 2004 Feb;92(2):644-7
- Egbert F.** and al : three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer : a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group EORTC 08975. *J Clin Onc* 2003; 21:3909-17
- Laack E** and al : randomized phase III study of gemcitabine and vinorelbine versus gemcitabine, vinorelbine, and cisplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer : from the German and Swiss lung cancer study group. *J Clin Oncol* 2004; 22:2348-56.
- Comella P** and al : Gemcitabine with either paclitaxel or vinorelbine vs paclitaxel or gemcitabine alone for elderly or unfit advanced non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer* 2004; 91:489-97
- Frasci G** and al : gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2529-36
- Tan EH** and al : randomized study of vinorelbine-gemcitabine versus vinorelbine-carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 49:233-40
- Heinemann V** and al : Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to single-agent gemcitabine in advanced pancreatic cancer: pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCAD intergroup study and a German multicenter study. *Ann Oncol*. 2007 Oct;18(10):1652-9. Epub 2007 Jul 28.
- http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.64cfbd0f85cb37b2eda2be0aee37a01d/?vgnnextoid=09f8201eb61a7010VgnVCM10000ed730ad1RCRD&vmmview=vm_session_presentations_view&confID=41&sessionID=14
- Louvet C** and al : Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005 May 20;23(15):3509-16
- Heinemann V** and al : High efficacy of gemcitabine and cisplatin in patients with predominantly anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006 May;57(5):640-646.
- Wenger C** and al. Rituximab plus gemcitabine: a therapeutic option for elderly or frail patients with aggressive non Hodgkin's lymphoma? *Leuk Lymphoma*. 2005 Jan;46(1):71-5.
- Venkatesh H** and al : results of a phase II multicenter trial of single-agent gemcitabine in patients with relapsed or chemotherapy refractory Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2004 Sep;5(2):110-5.
- Emmanouilides C** and al : pilot study of fixed-infusion rate gemcitabine with Cisplatin and dexamethasone in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2004 Jun;5(1):45-9.
- Aviles A** and al. Gemcitabine and cisplatin in refractory malignant lymphoma. *Oncology*. 2004 ; 66 (3):197- Aviles A Chau I and al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone chemotherapy (GEM-P) is an effective regimen in patients with poor prognostic primary progressive or multiply relapsed Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2003 Mar;120(6):970-7.

Dumontet C, and al : gemcitabine as a single agent in the treatment of relapsed or refractory low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2001 Jun;113(3):772-8.

Sezer O and al : achievement of complete remission in refractory Hodgkin's disease with prolonged infusion of gemcitabine. *Invest New Drugs.* 2001;19(1):101-4.

Lucas JB, Horwitz SM, Horning SJ, Sayegh A. Gemcitabine is active in relapsed Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1999 Aug;17(8):2627-8.

Chau I and al : cisplatin and methylprednisolone chemotherapy (GEM-P) is an effective regimen in patients with poor prognostic primary progressive or multiply relapsed Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2003 Mar;120(6):970-7

Chan S : gemcitabine plus docetaxel versus capecitabine plus docetaxel for patients with anthracyclines-preyreated metastatic breast cancer : a review of the results of a European Phase III trial. *EJC Supplements* 2005;3(5):17-21

Pfisterer J and al : gemcitabine plus carboplatine compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer : an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006 Oct 10;24(29):4699-707. Epub 2006 Sep 11

Cappuzzo F and al : phase II study of gemcitabine plus oxaliplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Br J cancer* 2005;93:29-34

Franciosi V and al : gemcitabine and oxaliplatin : a safe and active regimen in poor prognosis advanced non-small cell lung cancer patients. *Lung cancer* 2003;41:101-06

Gebbia V and al. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single-agent gemcitabine or in combination with levolefolinic acid and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19:4089-91

Tsavaris N and al. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Invest New Drugs* 2004;22:193-8.

Penz M and al. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2001;12:183-6.

Gelibter and al. Fixed dose rate gemcitabine infusion as first line treatment for advanced stage carcinoma of the pancreas and biliary tree. *Cancer* 2005;104:1237-45.

Dingle BH and al.:Cancer care Ontario's program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. The role of gemcitabine in the treatment of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: a systematic review. *Can J Gastroenterol* 2005;19:711-6.

Scheithauer W. Review of gemcitabine in biliary tract carcinoma. *Semin Oncol* 2002;29 (6 Suppl 20): 40-5.

Gebbia N and al. A phase II study of oxaliplatin (O) and gemcitabine (G) first line chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancers . *J Clin Oncol* 2005;23 (16S) Part I: 4132.

Maindrault-Goebel F and al. A phase II study of gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary adenocarcinoma (ABA). Final Results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:293a.

Murad AM and al. Phase II trial of the use of gemcitabine and 5 fluorouracil in the treatment of advanced pancreatic and biliary tract cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:151-4.

Alberts SR and al. Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a north central treatment Group phase II trial. *Cancer* 2005;103:111-8.

Knox JJ and al. Gemcitabine concurrent with continuous infusional 5 fluorouracil in advanced biliary cancers : a review of the Princess Margaret Hospital experience. *Ann Oncol* 2004;15:770-4.

Bhargava P and al. Gemcitabine and irinotecan in locally advanced or metastatic biliary cancer :preliminary report. *Oncology* 2003;17 (9 supp9):23-6.

Cho JY and al. Capecitabine combined with gemcitabine (Capgem) as first line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* 2005;104:2753-8.

Knox JJ and al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:2332-8.

Lin MH, Chen JS, Chen HH, Su WC. A phase II trial of gemcitabine in the treatment of advanced bile duct and periampullary carcinomas. *Chemotherapy* 2003;49:154-8.

Azria D and al. Gemcitabine et radiations ionisantes : radiosensibilisation ou associat radiochimiothérapique. *Bull Cancer* 2002;89:369-79

De Lange SM and al. Phase II trial of cisplatin and gemcitabine in patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 2004;15:484-8.

Correale P and al. Gemcitabine plus oxaliplatin, folinic acid and 5 fluorouracil (Folfox 4) in patients with advanced gastric cancer *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;56:563-8.

Millar J and al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in locally advanced/metastatic oesophageal cancer. *Br J Cancer.* 2005;93:1112-6.

Urba SG and al. Oncology Group Study. Gemcitabine and cisplatin for patients with metastatic or recurrent esophageal carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. *Invest New Drugs* 2004;22:91-7

Kroep JR and al. Phase II study of cisplatin preceding gem in patients with advanced oesophageal cancer. *Ann Oncol.* 2004;15:230-5.

Taieb J and al. Gemcitabine plus oxaliplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma using two different schedules. *Cancer* 2003;98:2664-70.

Louvet C and al. Gemcitabine combined with oxaliplatin in advanced pancreatic adenocarcinoma : final results of a GERCOR multicenter phase II study. *J Clin Oncol.* 2002;20:1512-8.

Demols A and al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2006 ;94:481-5.

Poplin E and al. Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine (fixed-dose-rate infusion [FDR]) versus gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (E6201). *J Clin Oncol.* 2006;24 (18S, part II):936s.

Van Zandwijk N et al. Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group (EORTC 08955). *J Clin Oncol* 2000 ; 18 (14) : 2658-64.

Laack E et al. Randomized phase III study of gemcitabine and vinorelbine versus gemcitabine, vinorelbine, and cisplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: from the German and Swiss Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 (12) :2348-56.

Alberola V et al. Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced nonsmall-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 (17) : 3207-13.

Neubauer MA et al. Results of a phase II multicenter trial of weekly docetaxel and gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005 ; 47 (1) : 121-7.

Steele JP. Gemcitabine/carboplatin versus cisplatin/etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer: a phase III randomized trial with quality-of-life evaluation. *Semin Oncol* 2001 ; 28 (3 Suppl 10) : 15-8.

Rapti A et al. Combination of vinorelbine plus gemcitabine in previously treated patients with small cell lung cancer: a multicentre phase II study. *Lung Cancer* 2005 ; 49 (2) : 241-4.

De Marinis F et al. A multicenter, randomized, Phase II study of cisplatin, etoposide, and gemcitabine or cisplatin plus gemcitabine as first-line treatment in patients with poor-prognosis small cell lung carcinoma. *Cancer* 2005 ; 103 (4) : 772-9.

Agelaki S et al. A multicenter phase II study of the combination of irinotecan and gemcitabine in previously treated patients with small-cell lung cancer. *Oncology* 2004 ; 66 (3) : 192-6.

Agelaki S et al. A multicenter phase II study of the combination of gemcitabine and docetaxel in previously treated patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004 ; 43 (3) : 329-33.

Byrne MJ and al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol.* 1999 Jan;17(1):25-30.

Van Meerbeeck JP et al. A Phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Cancer* 1999 ; 85 (12) : 2577-82.

Favaretto AG et al. Gemcitabine combined with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: a multicentric phase II study. *Cancer* 2003 ; 97 (11) : 2791-7.

Nowak AK et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002 ; 87 (5) : 491-6.

Van Haarst JM et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2002 ; 86 (3) : 342-5.

Schutte W et al. A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2003 ; 4 (5) : 294-7.

Smit EF et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group-EOPRTC 08975 , *J Clin Oncol* 2003; 21(21): 3909-17.

Kosmidis P et al. ,Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced nonsmall- cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002 Sep 1; 20 (17): 3578-85

Markman and al. Second-line treatment of ovarian cancer with single-agent gemcitabine. *Semin Oncol* 2002 Feb;29(1 Suppl 1):9-10

Brufsky J and al. Phase II Study of gemcitabine and trastuzumab combination therapy in first line metastatic breast cancer patients with HER2 overexpression. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2006

Konecny GE and al. Gemcitabine in combination with trastuzumab and/or platinum salts in breast cancer cells with HER2 overexpression. *Oncology* (Williston Park). 2004 Dec;18(14 Suppl 12):32-6.

Agostino G and al. Phase II study of gemcitabine in recurrent platinum-and paclitaxel-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003 Mar;88(3):266-9.

Mutch DG and al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 1;25(19):2811-8.

Ferrandina G and al. A Randomized Phase III study of Gemcitabine (GEM) versus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in progressive/recurrent ovarian cancer (OC) 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: LBA5506

Rha Sy and al. Gemcitabine monotherapy as salvage chemotherapy in heavily pretreated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 26:549-552.

Lerzo GL, et al. Gemcitabine in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines and taxanes. Evaluation of response toxicity. *ur J Cancer*, 2002, 38: 74.

Brabo EP, Lemme RC et al. ASCO, 2003 Gemcitabine monotherapy for metastatic breast cancer: evaluation of clinical activity and toxicity. *Brewer et al, Gynecol Oncol* 2006.

Martin M et al : gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes : fina results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 219–25

Andres R et al. Gemcitabine/capecitabine in patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes. *Clinical Breast Cancer* 2005; 6:158-162.

Ahn JH. Phase II study of gemcitabine and capecitabine in patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes. 2005; ASCO Annual Meeting.

Giannesi PG et al. Gemcitabine in combination with capecitabine in metastatic breast carcinoma : A phase I-II study. 2005; ASCO Annual Meeting.

Rha SY, Moon YH, Jeung HC, Kim YT, Sohn JH, Yang WI, Suh CO, Kim GE, Roh JK, Chung HC. Gemcitabine monotherapy as salvage chemotherapy in heavily pretreated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Apr;90(3):215-21.

Modi S et al. Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2004 Jan ;4 Suppl 3 : S101-6. Review.

Fabi A 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; 57:615-623.

Rivera E. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:3249-3254.

Levin M, Durgam S, Novetsky A. Cyclophosphamide, doxorubicin, and gemcitabine combination chemotherapy for treatment of metastatic and locally advanced breast cancer. *Cancer Invest.* 2002;20(7-8):872-5.

Sánchez-Rovira P, Jaén A, González E, Porras I, Dueñas MR, Medina B, Mohedano N, Fernández M, Martos M, Lozano A. Phase II trial of gemcitabine/doxorubicin/paclitaxel administered every other week in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2000 Oct;1(3):226-32.

Hausmaninger H et al. Gemcitabine combined with epirubicin in the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer. A phase II study. *Am J Clin Oncol* 2004; 27:429-435.

Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, Calvo L, Carrasco E, Mahillo E, Casado A, García-Saenz JA, Escudero MJ, Guillem V, Jara C, Ribelles N, Salas F, Soto C, Morales-Vasquez F, Rodríguez CA, Adrover E, Mel JR; Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol.* 2007 Mar;8(3):219-25.

Konecny GE et al. Gemcitabine in combination with trastuzumab and/or platinum salts in breast cancer cells with HER2 overexpression. *Oncology* 2004; 18:3236.

Brufsky, K, Fox, M, Orlando, J. et al. Phase II study of gemcitabine (Gem) and trastuzumab (T) combination therapy in first line metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) with HER2 overexpression ASCO 2006

O’Shaughnessy JA et al. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2004; 5:142-147.

Chan S. Gemcitabine plus docetaxel versus capecitabine plus docetaxel for patients with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer : a review of the results of a European Phase III trial. *European Journal of Cancer* (suppl 1990) 2005; 3:17-21.

Fumoleau P, G. Romieu, S. Chan et al. Impact of symptoms and toxicity on quality of life: Exploratory analysis of gemcitabine plus docetaxel vs capecitabine plus docetaxel in metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 682

Mavroudis D et al. Salvage chemotherapy in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer patients with docetaxel and gemcitabine: A multicenter phase II trial. *Annals of Oncology* 1999; 10:211-215.

Palmeri S, Vaglica M, Spada S, Filippelli G, Farris A, Palmeri L et al. Weekly docetaxel and gemcitabine as first-line treatment for metastatic breast cancer: results of a multicenter phase II study. *Oncology* 2005; 68(4-6):438-445.

Référentiel OMIT B PL

Herceptin[®] trastuzumab

Création : 21 09 05

Modifications le 8 avril 2006, le 11 mai 2006, le 12 octobre 2006.

Décisions comité pilotage 9 octobre 2007

Déclinaison du référentiel sein INCa le 6 10 2008

AMM

➤ **Cancer du sein métastatique** avec surexpression tumorale de Her2 classée 3 croix par immunohistochimie (I.H.C) et/ou FISH ou CISH positif en cas de dako2+ :

Soit en monothérapie chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.

Soit associé au paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut être envisagé.

Soit en association avec le docetaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Posologie hebdomadaire à 2 mg/kg de poids corporel, et débute une semaine après la dose de charge de 4 mg/kg.

➤ **Cancer du sein en situation adjuvant***(Piccart-Gehhart MJ Héra 05) avec surexpression tumorale de Her2 classée 3 croix par immunohistochimie (I.H.C) et/ou FISH ou CISH positif en cas de dako2+, après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie

Posologie toutes les 3 semaines à 6 mg/kg de poids corporel, et débute 3 semaines après la dose de charge de 8 mg/kg.

Posologie hebdomadaire à 2 mg/kg de poids corporel, et débute une semaine après la dose de charge de 4 mg/kg.

Situations temporairement acceptables PTT (**digestif, thoracique, sein**) / SMA OMIT B PL (actualisations ou autres organes)

- **Cancers du sein en situation métastatique :**
 - en association avec paclitaxel hebdomadaire.**
 - en association avec capécitabine** (Von Minckwitz 08, Wardley 07, Xu 06, Seidman 01, Fountzilias 01)
- **Administration hebdomadaire ou toutes les 3 semaines**

Situations Non Acceptables SNA (**digestif, thoracique, sein**)

- **Cancer du sein avec statut HER-2 HIC1+, HIC2+ et/ou FISH-.**
- **Association avec les anthracyclines en situation métastatique, néo-adjuvante et adjuvante.**

Situation Médicale à Justifier SMJ = Situation III du décret CBU : Situations avec insuffisance de données INCa (**digestif, thoracique, sein**)

- **Cancer du sein néoadjuvant*** : 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** (Buzdar 05, Coudert 06).

- **Cancer du sein métastatique :**
 monothérapie en 1^e et 2^e ligne.
 autres associations que AMM et PTT :
 Paclitaxel et carboplatine (Perez 05 Robert 06)
 Docetaxel et carboplatine (protocole TCH Forbes 06)
 Navelbine*
 Gemcitabine (Brufsky 06, Konecny 04)
- **Cancer du sein adjuvant** (voir recommandations sur toxicité cardiaque)*
 Essais américains : NSABP-B31 NCCTG-N9831 (Romond 05)
 BCIRG 006 (Slamon 05)
 Adjuvant : Etude FinHer* (Joensuu 06)
- **Autre organe que le sein**

Les études citées dans le paragraphe des SMJ ont fait l'objet de discussions entre praticiens des forums spécialisés. Elles ne sont pas suffisantes pour justifier l'utilisation d'Herceptin® dans ces situations médicales. Il est donc souhaitable que pour ces situations, ainsi que les autres situations hors AMM et hors SMA, des échanges prospectifs aient lieu entre les praticiens sur le forum OMIT pour discuter de l'évolution des données scientifiques (vous pouvez joindre la permanence de l'OMIT au : 02-41-35-28-68).
De nouvelles données sont nécessaires pour justifier, après consensus, de ces situations

***RECOMMANDATIONS / ARGUMENTAIRES**

**Situations temporairement acceptables PTT (digestif, thoracique, sein) / SMA OMIT B PL
 (actualisations ou autres organes)**

PTT sein

➤ **Cancers du sein en situation métastatique, en association avec paclitaxel hebdomadaire.**

De nombreuses études de phase II non randomisées ont été réalisées avec un schéma hebdomadaire de chimiothérapie (paclitaxel, vinorelbine) ou en association avec la Capecitabine. De plus, des études rétrospectives montrent un bénéfice apparent à la poursuite du trastuzumab au-delà de la progression taxanes - trastuzumab et en association avec une nouvelle chimiothérapie.

Le schéma hebdomadaire de paclitaxel semble donner des résultats supérieurs et surtout plus constants que le schéma toutes les 3 semaines.

➤ **Cancers du sein en situation métastatiques, en association avec capécitabine.**

Von Minckwitz et al. [4] ont étudié l'efficacité d'un traitement par trastuzumab en association à la capécitabine, versus capécitabine seule, chez des patientes atteintes de cancers du sein localement avancé ou métastatique, avec un statut HER-2 positif, ayant présenté une progression de la maladie sous trastuzumab associé ou non à une chimiothérapie de première ligne ou en situation adjuvante. Une première analyse de cette étude montre une augmentation du temps jusqu'à progression avec un résultat de 33 semaines (8.2 mois) pour le bras capécitabine-trastuzumab, contre 24 semaines pour le bras capécitabine en monothérapie.

Auteurs + année	Traitements	n	Réponses %	Durée de réponses méd. mois	Temps jusqu'à progression méd. mois	Survie méd. mois
Seidman 2001 (1)	Paclitaxel 90 mg/m2 hebdomadaire + trastuzumab hebdomadaire.	95	57	7	-	-
Fountzilias 2001 (2)	Paclitaxel 90 mg/m2 hebdomadaire + trastuzumab hebdomadaire.	34	62	11,6	9	-
Xu 2006 (3)	Capécitabine 1250 mg/m2, 2 fois/J, jours 1-14, q 3 s + trastuzumab hebdomadaire.	43	63	-	-	-
Von Minckwitz 2008 (4)	Capécitabine 2500 mg/m2, jour 1-14, q21, monothérapie	78	27		5.6 (24 semaines)	20.4
	Versus : Capécitabine 2500 mg/m2, jours 1-14, q 21 jours + trastuzumab 6 mg/kg, q 21 jours	78	48		8.2 (33 semaines) HR=0.69 (p=0.034)	25.5 HR=0.76 (p=0.26)

Des études comparatives randomisées avec trastuzumab et deux agents cytotoxiques ont été publiées. L'adjonction de capécitabine à l'association docétaxel plus Herceptin[®] n'améliore pas significativement ses résultats (5).

Auteurs	Traitements	n	Réponses %	Durée de réponses méd. mois	Temps jusqu'à progression méd. mois	Survie méd. mois
Wardley 2007 (5)	Docétaxel q 3 s + Trastuzumab q 3S	110	72.7	13.4	13,6	Non Atteinte
	id + capécitabine 950 mg/m ² , 2 fois/J, jours 1-14, q 3 S	112	70.5	15.9	18.6 HR=0.74 P=0.029	

Situations Non Acceptables SNA (digestif, thoracique, sein)

SNA sein

Association avec les anthracyclines en situation métastatique, néoadjuvante et adjuvante.

Cette situation est considérée comme scientifiquement non acceptable, compte tenu de :

- 1/ l'incidence élevée d'insuffisance cardiaque de l'association anthracycline - Herceptin[®] (trastuzumab) dans l'étude princeps (Slamon DJ) et mentionnée également dans différentes revues générales (Ewer SM, McKeage K, Reason D)
- 2/ de l'absence de résultats récents, convaincants permettant de conclure que l'association d'Herceptin[®] et anthracyclines (y compris les anthracyclines réputées moins cardiotoxiques : comme l'épirubicine ou les anthracyclines liposomales) n'est pas cardiotoxique.

Situation Médicale à Justifier SMJ = Situation III du décret CBU : Situations avec insuffisance de données INCa (digestif, thoracique, sein)

Situations sénologiques hors-AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Etat des données au 06/06/08

➤ Cancers du sein métastatiques, en association avec paclitaxel + carboplatine et en association avec docétaxel + carboplatine (protocole TCH) :

L'adjonction de carboplatine (AUC 6) améliore les taux de réponse et le temps jusqu'à progression de l'association paclitaxel plus Herceptin[®] (trastuzumab), sans améliorer cependant la durée de survie. Cependant l'adjonction de carboplatine n'améliore pas les résultats de l'association docétaxel plus Herceptin[®] (trastuzumab).

Auteurs + année	Traitements	n	Réponses %	Durée de réponses méd. mois	Temps jusqu'à progression méd. mois	Survie méd. mois
Perez 2005	Paclitaxel 80 mg/m ² hebdomadaire + Carboplatine AUC 2 hebdomadaire + trastuzumab hebdomadaire.	48	81	-	13.8	37
Robert 2006	Paclitaxel q 3 s + Trastuzumab hebdomadaire. id + carboplatine AUC 6	94	36	11	7,1	32,2
		92	52 p = 0,04	13	10,7 p = 0,03	35,7 p = 0,7
Forbes 2006	Docétaxel q 3 s + Trastuzumab hebdomadaire. id + carboplatine AUC 6	131	73	10,7	11	NR
		132	73 P = NS	9,4 p = NS	10,3 p = 0,5	NR

➤ **En association avec vinorelbine (NAVELBINE® et génériques) dans les cancers du sein métastatiques :**

Auteurs + année	Traitements	n	Réponses %	Durée de réponses méd. mois	Temps jusqu'à progression méd. mois	Survie méd. mois
Jahanzeb 2002 (1)	Vinorelbine 30 mg/m2 hebdo + trastuzumab hebdo.	37	79	-	16	-
Burstein 2003 (2)	Vinorelbine 30 mg/m2 hebdo + trastuzumab hebdo.	54	68	-	5,6	6
Chan 2006 (3)	Vinorelbine 30 mg/m2 hebdo + trastuzumab hebdo.	62	63	17,7	9,9	23,7

L'association vinorelbine + Herceptin® semble donner des résultats comparables aux associations taxanes + Herceptin®, avec un profil de tolérance favorable, mais il n'y a pas d'études comparant directement ces 2 traitements associés à l'Herceptin®. En fonction du nombre de lignes de traitement antérieures, les taux de réponses varient de 57 à 81%, les durées médianes de réponse de 7 à 17,7 mois, les temps médians jusqu'à progression de 5,6 à 16 mois et les médianes de survie de 6 à 37 mois.

Il n'existe pas d'essai trastuzumab plus vinorelbine orale dans le cancer du sein. Il existe une équivalence thérapeutique.

La forme IV de vinorelbine paraît plus adaptée au schéma d'administration du trastuzumab.

La forme orale, en raison d'une bibliographie très légère, n'est pas recommandée et doit rester occasionnelle lorsque le confort du malade est une priorité.

➤ **En association avec gemcitabine (GEMZAR®) dans les cancers du sein métastatiques :**

Deux études de phase II ont montré que l'addition du trastuzumab à une chimiothérapie comportant de la gemcitabine est associée à un taux de réponse (RR) plus élevé et à un allongement du temps jusqu'à progression (TTP) ainsi qu'une amélioration de la survie globale (OS) chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2+. Cependant, il s'agit d'études portant sur peu de patientes (64 patientes incluses dans chaque étude).

Auteurs + année	Type d'étude Nombre de patientes	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation et résultats	Toxicité
Brufsky 2006	Phase II N= 64 HER2+	Gemcitabine 1250 mg/m2 J1 & J8 q 3 sem. + trastuzumab q 3 s	RO = 53% [40 ; 66] TTP : 6 mois	Bien tolérée
O'Shaughnessy 2004	Phase II N= 64 HER2+ 2ème ligne	Gemcitabine 1000 mg/m2 J1 & J8 q 3 sem. + trastuzumab hebdo	RO = 38% [40 ; 66] Durée médiane réponses : 5,8 mois TTP : 5,8 mois Survie globale : 14,7 mois	Bien tolérée

SMJ

➤ **Recommandations sur la toxicité cardiaque pour les schémas adjuvants**

Il est recommandé de renforcer la surveillance cardiaque avant et pendant le traitement (échographie ou scintigraphie tous les 3 mois) et si besoin de faire intervenir un cardiologue.

➤ **Etude FinHer**

Cette étude n'est pas recommandée. Elle est à considérer mais pas à appliquer en standard.

La dose d'épirubicine est de seulement 60 mg/m²

Durée courte du trastuzumab (9 semaines). Pas de données sur toxicité cardiaque si nouvelle administration de trastuzumab après le protocole FEC.

Attendons St Gallen, St Antonio.

➤ Cancer du sein en situation néoadjuvante

Pas de différence en terme de DFS et SG selon que la chimiothérapie soit délivrée en néoadjuvant ou adjuvant, toutes les études vont dans le même sens. Améliorations des chances de conservation mammaire.

Références:

- Piccart-Gehhart MJ** and al : Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005 Oct 20;353(16):1659-72
- Romond EH** and al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005 Oct 20;353(16):1673-84
- O'Saughnessy JA** and al : phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Cl Br Can* 2004; 5:142-47
- Perez E** and al : Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clin Breast Cancer* 2005 Dec;6(5):425-32
- BCIRG 006** Slamon D and al : Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *SABCS 2005*; 1. Oral présentatio **General Session 1** <http://209.196.53.174/2005/>
- Joensuu H** and al : Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):809-20
- Buzdar AU** and al : Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3676-85. Epub 2005 Feb 28
- Coudert BP** and al : Pre-operative systemic (neo-adjuvant) therapy with trastuzumab and docetaxel for HER2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of a multicenter phase II trial. *Ann Oncol*. 2006 Mar;17(3):409-14
- Konecny GE** and al. Gemcitabine in combination with trastuzumab and/or platinum salts in breast cancer cells with HER2 overexpression. *Oncology (Williston Park)*. 2004 Dec;18(14 Suppl 12):32-6.
- Seidman AD**, Fornier MN, Esteva FJ et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol*. 2001 May 15;19(10):2587-95
- Fountzilas G**, Tsavaridis D, Kalogera-Fountzila A, et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy and trastuzumab in patients with advanced breast cancer. **A Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *Ann Oncol*. 2001 Nov;12(11):1545-51**
- Xu L**, Song S, Zhu J, Luo R, Li L et al. A phase II trial of trastuzumab (H) + capecitabine (X) as first-line treatment in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). *ASCO 2006*
- Von Minckwitz G**, Zielinski C, Maartense E, Vogel P, Schmidt M, Eidtmann H, Cufer T, De Jongh FE, Kaufmann M, Loibl S. Capecitabine vs. Capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 1025)
- Wardley A**, Antón-Torres A, Pivot X, Morales-Vasquez F, Zetina L, Dias Gaiu M, Otero Reyes D, Jassem J, Button P, Bell R. Evaluation of trastuzumab, docetaxel and capecitabine as first-line therapy for HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Suppl): Abstract 309
- Slamon DJ**, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783-92
- Ewer SM**, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf*. 2008;31(6):459-67
- McKeage K, Perry CM. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs*. 2002;62(1):209-43.
- Rayson D**, Richel D, Chia S, Jackisch C, van der Vegt S, Suter T. Anthracycline-trastuzumab regimens for HER2/neu-overexpressing breast cancer: current experience and future strategies. *Ann Oncol*. 2008 May 13. [Epub ahead of print].
- Perez EA**, Suman VJ, Rowland KM, et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clin Breast Cancer*. 2005 Dec;6(5):425-32
- Robert N**, Leyland-Jones B, Asmar et al. Randomized Phase III Study of Trastuzumab, Paclitaxel, and Carboplatin Compared With Trastuzumab and Paclitaxel in Women With HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer *J Clin Oncol* 24:2786-2792. 2006.
- Forbes JF**, Kennedy J, Pienkowski T et al. BCIRG 007: randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin first line in HER2 positive ASCO2006.
- Jahanzeb M**, Mortimer JE, Yunus F, et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2(+) metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2002;7(5):410-7
- Burstein HJ**, Harris LN, Marcom PK, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol*. 2003 Aug ;21(15):2889-95
- Chan A**, Martin M, Untch M, et al. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Br J Cancer*. 2006 Oct 9;95(7):788-93. Epub 2006 Sep 12.
- Brufsky, K**, Fox, M, Orlando, J, et al. Phase II study of gemcitabine (Gem) and trastuzumab (T) combination therapy in first line metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) with HER2 overexpression *ASCO 2006*
- O'Saughnessy JA** et al. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2004; 5:142-147.
- Konecny GE** et al. Gemcitabine in combination with trastuzumab and/or platinum salts in breast cancer cells with HER2 overexpression. *Oncology* 2004; 18:3236.

Référentiel OMIT B PL

Mabthéra® rituximab

Création le 22 novembre 2005

Modifications le 6 avril 2006, le 11 mai 2006, le 12 octobre 2006.

Pas de modifications depuis cette date.

AMM

- **Lymphome non hodgkinien (LNH) agressif diffus à grandes cellules B, CD20+** en association à une chimiothérapie : CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone)
- **Lymphomes folliculaires de stade III-IV:**
En cas de chimiorésistance ou à partir de la 2^{ème} rechute après chimiothérapie.
En association à une chimiothérapie : CVP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) chez des patients n'ayant jamais été précédemment traités
En traitement d'entretien, chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans Mabthéra (septembre 2006, Van oers¹⁷¹)
- **Posologie à 375 mg/m²** hebdomadaire ou toutes les 3 semaines avec des ajustements thérapeutiques.

SMA OMIT B PL

La plupart des situations médicales sont fondées sur la liste d'indications validées par la COMEDIMS et la collégiale des hématologues de l'AP-HP.

- **LNH agressif DGC B, CD20+** en association avec une chimiothérapie
- **LNH folliculaire**
En 1^{ère} intention : monothérapie ou association avec une chimiothérapie (Colombat 01 Hainsworth 03)
- **Maladies autoimmunes :**
Cryoglobulinémies (Sansonno 03 Zaja 03) Cytopénies (Zaja 03) Anémie Hémolytique Auto-immune (AHAI)
Maladie des agglutinines froides
- **Lymphomes type Burkitt B**, en 1^{ère} ligne en association à une chimiothérapie (Cohen 02)
- **LNH du manteau** en association avec une chimiothérapie (Foran 2000 Forstpointner 04 Lenz 05)
- **Autres syndromes lymphoprolifératifs B CD20+** (ils regroupent les syndromes CD20+ non classables) : le médecin référent ainsi que les hématologues des 2 régions acceptent l'association avec une chimiothérapie
- **Lymphomes de Hodgkin CD20+ de type Poppema** en 1^{ère} ligne ou en rechute, en monothérapie (Ekstrand 03 Rehwald 03)
- **Proliférations EBV post-greffe** en 1^{ère} ligne en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie (Garnier 02 Consensus d'experts EBPG 02)
- **Maladie de Waldenström** en 1^{ère} ligne : monothérapie ou association (Gertz 04 Dimopoulos 02)
- **Lymphome de la zone marginale B** (type MALT) : monothérapie en 1^{ère} ligne ou en rechute (Conconi 03)
- **LLC** en rechute, en association à une chimiothérapie (O'Brien 01 Robak 04 Tsiara 04)

SMJ OMIT B PL

- **Les prescriptions en 3^{ème} et 4^{ème} rechute**
Progression sous rituximab ou rechutes ≥ 3 mois après rituximab
- **LNH agressif DGC B CD20+** en 1^{ère} ligne ou en rechute : en monothérapie
- **LNH manteau** : en monothérapie
- **Autres syndromes lymphoprolifératifs B CD20+** : en monothérapie
- **Lymphomes de Hodgkin CD20+ de type Poppema** : en rechute en association
- **Lymphomes type Burkitt cellules B** en 1^{ère} ligne ou en rechute : en monothérapie
- **Lymphome folliculaire** en 1^{ère} ligne : entretien (attente des résultats essai PRIMA)

- **LLC en rechute : en monothérapie**
- **Localisations et situations non citées dans AMM et SMA.**

Les études citées dans le paragraphe des SMJ ont fait l'objet de discussions entre praticiens des forums spécialisés. Elles ne sont pas suffisantes pour justifier l'utilisation de Mabthéra® dans ces situations médicales. Il est donc souhaitable que pour ces situations, ainsi que les autres situations hors AMM et hors SMA, des échanges prospectifs aient lieu entre les praticiens sur le forum OMIT pour discuter de l'évolution des données scientifiques (vous pouvez joindre la permanence de l'OMIT au : 02-41-35-28-68).
De nouvelles données sont nécessaires pour justifier, après consensus, de ces situations

SMA : Situation Médicale Acceptée
SMJ : Situation Médicale à Justifier

Références bibliographiques :

- Colombat P** and al : Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood*. 2001; 97(1):101-6.
- Hainsworth JD** and al : single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol*. 2003; 21(9):1746-51.
- Ekstrand** and al : Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 2003; 101(11):4285-89.
- Rehwald U** and al Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2003 Jan 15;101(2):420-4.
- O'Brien SM** and al : Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19 (8): 2165-2170
- Robak T** and al : Rituximab followed by cladribine in the treatment of heavily pretreated patients with indolent lymphoid malignancies. *Leuk Lymphoma* 2004; 45 (5): 937-944 (*publication en recherche*)
- Tsiara SN**, and al : treatment of resistant/relapsing chronic lymphocytic leukemia with a combination regimen containing deoxycoformycin and rituximab. *Acta Haematol* 2004; 111 (4): 185-188. (*publication en recherche*)
- Cohen Y** and al : sustained complete remission following a combination of very low intensity chemotherapy with rituximab in an elderly patient with Burkitt's lymphoma. *Haematologica* 2002; 87 (1): ELT04 (*publication en recherche*)
- Gertz AM** and al : Amyloidosis and Waldenström's macroglobulinemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004
- Dimopoulos MA** and al : extended rituximab therapy for previously untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2002; 3 (3): 163-66 (*publication en recherche*)
- Conconi A** and al.: clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003, 102 (8): 2741-45.
- Garnier JL** and al : Treatment of post-transplant lymphomas with anti-B-cell monoclonal antibodies. *Recent Results Cancer Res*. 2002;159:113-22 (*publication en recherche*)
- EBPG Expert Group on Renal Transplantation** : European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 4:1-67 (*publication en recherche*).
- Marinus H.J.** Van Oers and al : Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody (Rituximab;Mabthera) in Remission Induction and Maintenance Treatment of Relapsed /Resistant Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of a Phase III Randomized Intergroup Clinical Trial. Session Type: Oral Session . *Blood* 2005; 106(11):353. Oral présentation.
- Ghielmini M** and al : Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*.2004Jun15;103(12):4416-23
- Hainsworth J** and al : Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. A randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005 Feb 20;23(6):1088-95.
- Sansonno D** and al : monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood* 2003;101 (10): 3818-26
- Zaja F** and al : efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2003 May 15;101 (10): 3827-34
- Zaja F** and al : B-cell compartment as the selective target for the treatment of immune thrombocytopenias. *Haematologica*. 2003 May;88(5):538-46
- Foran JM** and al : european phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2000 18 (2): 317-24
- Forstpointner R** and al : the addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas - results of a prospective randomized study of the German low grade lymphoma study group (GLSG). *Blood*. 2004 Nov 15;104(10):3064-71
- Lenz G** and al : Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol*. 2005 Mar 20;23(9):1984-92
- Van oers MH** and al : Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*.2006 Nov 15;108(10):3295-301

Référentiel OMIT B PL

Nexavar® sorafenib

Création le 20 décembre 2007

Nouvelle AMM 29 10 2007

Prix public TTC : comprimé à 200 mg, boîte de 112 : 3962,95€

AMM

- Traitement du **carcinome rénal avancé** après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptes (juillet 2006)
Posologie : 400 mg 2 fois par jour.
- **Traitement du carcinome hépatocellulaire** (AMM 29 10 2007 Llovet N Engl J Med. 2008)

SMJ OMIT B PL

- **Posologies hors AMM**
- **Localisations et situations non citées dans AMM et SMA.**

*RECOMMANDATIONS / ARGUMENTAIRES

AMM

- **Carcinome hépatocellulaire**

SHARP Sorafénib vs placebo hépatocarcinome (Llovet_N Engl J Med. 2008)

Phase III randomisée internationale

N = 602 (surtout stade CHILD A)

Sorafénib : 400 mg 2 fois par jour.

Taux de réponse : 2.3% versus 0.7

Survie sans progression : 24 versus 12.3 semaines p=0.000007 HR=0.58

Survie Globale : 46.3 versus 34.4 semaines p=0.00058 HR=0.69

L'essai a été interrompu prématurément en raison de l'efficacité démontrée du sorafénib, jugée sur la survie globale.

Aucun traitement n'a clairement prouvé son efficacité chez les patients ayant un hépatocarcinome avancé.

Le Comité de Pilotage OMIT décide d'émettre des recommandations pour rester dans le cadre de l'étude, soit :

Uniquement pour les patients CHILD A (sinon fort risque de toxicité)

OMS 1 Pas de traitement locorégional envisageable (chimio embolisation)

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008 Jul 24;359(4):378-90

Référentiel OMIT B PL

Tarceva® erlotinib

Création le 21 décembre 2006

Modifications le 30 mars 2007, le 8 juin 2007

Prix public TTC :

Comprimé à **150 mg**, boîte de 30 : **2297,25€**

Comprimé à **100 mg**, boîte de 30 : **1960,32€**

Comprimé à **25 mg**, boîte de 30 : **612,60€**

AMM

- **Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)** localement avancées ou métastatiques après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Lors de la prescription de Tarceva®, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération. Aucun bénéfice en survie ou autres effets cliniquement significatifs du traitement n'ont été démontrés chez les patients dont l'expression EGFR de la tumeur était négative (Sheperd 05).
La posologie quotidienne recommandée est de 150 mg par voie orale. Lorsqu'une adaptation de la posologie est nécessaire, il est recommandé de réduire les doses par paliers de 50 mg.
- **Cancer du pancréas métastatique** en association avec gemcitabine (AMM janvier 2007 Moore)
La posologie quotidienne recommandée est de 100 mg par voie orale. L'adaptation posologique se fera par paliers de 50 mg.

SMJ OMIT B PL

- **Posologies hors AMM**
- **Localisations et situations non citées dans AMM et SMA.**

*RECOMMANDATIONS / ARGUMENTAIRES

- **CBNPC avancé ou métastatique** : actuellement, il n'y a pas d'indication du Tarceva® en première ligne, hors essai. Les prescriptions, dans cette situation, doivent rester exceptionnelles et justifiées. Les membres attendent les résultats d'études en cours et le référentiel INCa.
- **Cancer du pancréas métastatique** : la phase III de Moore vient d'être publiée au JCO, le 20 5 2007.

N=569

50% en PS=1

25% maladie avancée / 75% maladie métastatique

- Bras A : gemcitabine à raison de 1000 mg/m², 7 semaines sur 8 puis 3 semaines sur 4 + placebo 100/150 mg tous les jours
- Bras B : gemcitabine à raison de 1000 mg/m², 7 semaines sur 8 puis 3 semaines sur 4 + erlotinib 100 (80% des cas) ou 150 mg tous les jours per os

Résultats

- Survie à 1 an : 24% dans le bras avec erlotinib vs 17% dans le bras avec placebo p=0.025 HR= 0.81
Ce qui se traduit en mois par : 6.24 mois vs 5.91 mois
- Survie sans progression : 3.75 mois vs 3.55 mois p=0.003 HR= 0.76
- Les patients avec une toxicité cutanée au moins grade 2 ont une médiane de survie de 10.51 mois et une survie à 1 an de 43%
- 2% de décès toxique induits par l'association erlotinib gemcitabine (pneumonie intersticielle), à surveiller

En pratique : les malades sont traités au départ à la dose de 100 mg d'erlotinib par jour.

En l'absence de toxicité cutanée ≥ grade 2 à J15, une escalade de dose à 150 mg peut être envisagée.

Il n'est pas raisonnable de poursuivre erlotinib en l'absence de toxicité cutanée ≥ grade 2 à J30.

Une étude sur l'escalade de doses est en cours actuellement.

Références bibliographiques :

Sheperd and al : Erlotinib in previously treated non small cell lung cancer. N Engl J Med 2005;353(2):123-32.

Moore MJ and al : erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institut of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG) J Clin Oncol 2007, 25(15):1-8.

Référentiel OMIT B PL

Tyverb[®] lapatinib

Création le 6 octobre 2008

Prix public TTC :

Comprimé à 250 mg, boîte de 140 : 2537,74€

AMM

- **Tyverb[®] est indiqué en association à la capecitabine, dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, avec surexpression des récepteurs ErbB2 (HER2). Les patientes doivent être en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement incluant trastuzumab en situation métastatique.** (Cameron BC 08 RCP Juin 2008)
La posologie recommandée est de 1250 mg (soit 5 comprimés) en une prise par jour, en continu.

SMJ OMIT B PL

- **Posologies hors AMM**
- **Localisations et situations non citées dans AMM.**

*RECOMMANDATIONS / ARGUMENTAIRES

- **Cancer du sein avancé ou métastatique** : La dose quotidienne ne doit pas être divisée. Le lapatinib doit être pris au moins une heure avant, ou une heure après un repas (sinon majoration des diarrhées) et toujours au même moment.

Références bibliographiques :

Cameron D, Casey M, Press M and al : A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat. 2008 Dec;112(3):533-43. Epub 2008 Jan 11.

Référentiel OMIT B PL

Paclitaxel Taxol[®] Paxène[®] et génériques

Création le 7 mars 2006

Modifications le 13 avril 2006, le 11 mai 2006, le 12 octobre 2006, 9 octobre 2007

Déclinaison du référentiel **digestif INCa** le 1^{er} mars 2007

Modifications 1^{er} mars 2007, 30 mars 2007

Déclinaison du référentiel **thoracique INCa** le 20 septembre 2007

Déclinaison du référentiel sein INCa le 6 10 2008

Présentations : 6mg/ml, fl 16,5ml, 25ml, 50ml, 5ml

Prix CEPS JO 23/02/07 : 2,16€ le mg

AMM

Taxol[®] Paxène[®] Paclitaxel Dakota[®]

- **Cancer de l'ovaire en 1^{ère} intention** chez les patientes ayant une maladie avancée ou résiduelle (>1cm) après laparotomie initiale **en association avec le cisplatine**.
En traitement de deuxième intention du cancer de l'ovaire chez les patientes présentant un carcinome métastatique de l'ovaire après échec du traitement classique à base de sels de platine.
- **Cancer du sein métastatique, administré seul** pour les patients en échec ou non candidats au traitement classique à base d'anthracyclines.

Taxol[®] Paclitaxel Dakota[®]

- **Cancer du sein adjuvant** : indiqué dans le traitement du carcinome du sein avec envahissement ganglionnaire après un traitement par anthracyclines et cyclophosphamide (AC). Le traitement adjuvant par Taxol doit être considéré comme une alternative à une prolongation de traitement par AC
- **Cancer du sein localement avancé ou métastatique** : traitement initial
 - soit en association avec une anthracycline chez les patientes auxquelles un traitement par anthracyclines convient.
 - soit en association avec le trastuzumab chez les patientes avec une surexpression HER2 classée 3 croix par l'immunohistochimie et chez lesquelles le traitement par anthracyclines ne peut être envisagé.

Taxol[®] Paxène[®] Paclitaxel Dakota[®]

- **Cancer des bronches non à petites cellules avancé avec le cisplatine** pour les patients non candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou à une radiothérapie.
- **Sarcome de Kaposi lié au SIDA** : indiqué dans le traitement des patients en stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anthracyclines liposomales.
- **Posologie à 175 mg/m² toutes les 3 semaines.**

NB : l'AMM de la gemcitabine indique l'association avec le paclitaxel dans le cancer du sein métastatique en rechute après une chimiothérapie adjuvante-néoadjuvante.

Situations temporairement acceptables PTT (**digestif, thoracique, sein**) / SMA OMIT B PL (actualisations ou autres organes)

- **Pas de situation actuellement identifiée en oncologie digestive**
- **Cancer bronchique non à petites cellules** localement avancé ou métastatique en 1^{ère} ligne :
association avec le **carboplatine** si CI documentée au cisplatine (Rosell 02 Schiller 02)
association avec la **gemcitabine** si CI documentée au cisplatine (Kosmidis 02 Smit 03)
- **Cancer bronchique non à petites cellules** localement avancé non résecable ou non opérable en association à la **radiothérapie** (radio-chimiothérapie concomitante)
- **Paclitaxel hebdomadaire dans les cancers du sein en situation métastatique.**
- **Paclitaxel hebdomadaire dans les cancers du sein N+ en situation adjuvante.**
- **Cancer de l'ovaire** avancé ou métastatique : association avec le carboplatine

- **Cancer de l'endomètre** avancé ou récidivant : avec cisplatine et doxorubicine (G.O.G 177 2004)
- **Cancer du col** avancé ou récidivant associé au cisplatine (Moore 04)
- **Cancer de la vessie en rechute***
- **Toutes posologies.**

Situations Non Acceptables SNA (digestif, thoracique, sein)
--

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Cancer de l'œsophage avancé en préopératoire, associé ou non à une radiothérapie ➤ Cancer gastrique localement avancé ou métastatique ➤ Cancer bronchique à petites cellules en association à l'étoposide-sel de platine (cisplatine ou carboplatine) |
|--|

Situation Médicale à Justifier SMJ (actualisations) = Situation III du décret CBU : Situations avec insuffisance de données INCa (digestif, thoracique, sein)
--

- **CBNPC en situation adjuvante**
- **CBNPC localement avancé ou métastatique en 1ère ligne**
 - En association à oxaliplatine
 - En association à carboplatine et gemcitabine à la fois
 - Les **triples associations** intégrant la gemcitabine relèvent d'une insuffisance de données dans le référentiel INCa. L'OMIT B PL attire l'attention des prescripteurs sur la toxicité marquée de ces triples associations sans bénéfice réel démontré. Ces situations sont donc **considérées comme des situations médicales NON justifiées.**
 - Autres associations que AMM et PTT
- **CBNPC localement avancé ou métastatique après chimiothérapie(s) antérieure(s)**
- **Cancer bronchique à petites cellules**
 - diffus en 1ère ligne
 - après chimiothérapie(s) antérieure(s)
- **Mésothéliome pleural malin**
- **CBNPC néoadjuvant** : option à discuter en RCP. Les stades concernés relèvent de la stratégie médicale (thésaurus régionaux)*
- **Cancer du sein** :
 - Néoadjuvant associé au trastuzumab (Buzdar 05)
 - INCa** : 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.**
 - Adjuvant *associé au trastuzumab (Romond 05)
 - Adjuvant : patients N- : l'ajout des taxanes aux anthracyclines est *une option à discuter en RCP "sein".*
 - Les stades concernés relèvent de la stratégie médicale (thésaurus régionaux)**
 - Avancé ou métastatique: les associations autres que AMM et PTT (excepté Gemzar AMM)
- **Cancer de l'ovaire** avancé ou métastatique : la monothérapie en 1^e intention n'est pas recommandée. Associations autres que AMM et SMA
- **Cancer de l'endomètre** av ou récidivant : monothérapie et associations autres que SMA
- **CCR, foie**
- **Rein, prostate, testicule, vessie en 1^e intention**
- **ORL**
- **Autres localisations et situations non citées dans AMM, PTT et SMA**

Les études citées dans le paragraphe des SMJ ont fait l'objet de discussions entre praticiens des forums spécialisés. Elles ne sont pas suffisantes pour justifier l'utilisation du paclitaxel dans ces situations médicales. Il est donc souhaitable que pour ces situations, ainsi que les autres situations hors AMM, hors SMA et hors PTT des échanges prospectifs aient lieu entre les praticiens sur le forum OMIT pour discuter de l'évolution des données scientifiques (vous pouvez joindre la permanence de l'OMIT au : 02-41-35-28-68). **De nouvelles données sont nécessaires pour justifier, après consensus, de ces situations**

***RECOMMANDATIONS / ARGUMENTAIRES**

Les indications du Taxol et du Paxène sont similaires sauf pour certaines situations (cancer du sein en adjuvant et cancer du sein métastatique en association avec les anthracyclines). La composition est identique exceptée pour deux excipients (acide citrique dans le Paxène et huile de ricin purifiée dans le Taxol)

Le Paxène dépend de la législation européenne contrairement au Taxol. L'Agence Européenne considère que c'est équivalent.

L'OMIT prend en compte l'avis de l'Agence Européenne et suit l'évolution de ce dossier quant à l'alignement des indications avec le Taxol. Cet alignement serait purement administratif.

Situations temporairement acceptables PTT (digestif, thoracique, sein) / SMA OMIT B PL (autres organes)

PTT thoraciques

➤ Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résécable ou non opérable en association à la radiothérapie (radio- chimiothérapie concomitante)

Akerley W 05 Belani CP 06 Jeremic B 05 Kaplan B 04 Sarihan S 04 Lau D 01 Ratanatharathorn V 01 Choy H 1998 Greco FA 1996 Vokes E.E 02 Dillman RO 1996

La revue de la littérature permet de retrouver plusieurs études non comparatives de phase II évaluant l'utilisation de paclitaxel dans les CBNPC localement avancés non résécables en association avec la radiothérapie. Le schéma de traitement comprenait une radio-chimiothérapie d'induction sur plusieurs cycles, paclitaxel étant administré seul ou en association à carboplatine suivi de cures de chimiothérapies de consolidation. Les critères de jugement étaient le taux de réponse partielle ou complète, la survie sans progression et la survie à 1, 2 ou 3 ans. Les résultats de ces études ont montré un rapport Efficacité / Tolérance favorable.

Un essai de phase II comparatif versus radiothérapie seule a montré une supériorité de l'association radiochimiothérapie.

L'étude principale retenue pour valider le protocole temporaire est un essai de phase II randomisé comparant plusieurs doublets à base de cisplatine (associé à gemcitabine, paclitaxel ou vinorelbine) en radiochimiothérapie concomitante chez des patients atteints d'un CNBPC de stade III non résécable (Vokes EE, JCO 2002).

Les différents bras de l'essai étaient les suivants :

Bras gemcitabine-cisplatine (GC)

- 2 cycles d'induction avec Cisplatine (80 mg/m² à J1, J22) - Gemcitabine (1250 mg/m² à J1, J8, J22, J29)

- + 2 cycles de radiochimiothérapie avec Cisplatine (80 mg/m² à J43, J64) - Gemcitabine (600 mg/m² à J43, J50, J64, J71) + Radiothérapie (66 Gy)

Bras paclitaxel-cisplatine (PC)

- 2 cycles d'induction avec Cisplatine (80 mg/m² à J1, J22)- Paclitaxel (225 mg/m² à J1, J22)

- + 2 cycles de radiochimiothérapie avec Cisplatine (80 mg/m² à J43, J64)-Paclitaxel (135 mg/m² à J43, J64) + Radiothérapie (66 Gy).

Bras vinorelbine-cisplatine (VC)

- 2 cycles d'induction avec Cisplatine (80 mg/m² à J1, J22)- Vinorelbine (25 mg/m² à J1, J8, J15, J22, J29)

- Suivi de 2 cycles de radiochimiothérapie avec Cisplatine (80 mg/m² à J43, J64)-vinorelbine (15 mg/m² à J43, J50, J64, J71) + Radiothérapie (66 Gy).

L'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse après chimiothérapie d'induction et après radiochimiothérapie.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la toxicité à l'issue de chaque phase de traitement, le taux de survie globale et le taux de contrôle local, régional et systémique de la maladie.

Les résultats ont été évalués à partir de 175 patients (62 bras GC, 58 bras PC, 55 bras VC). La médiane de suivi a été de 43 mois. 52 % des patients avait un CBNPC de stade IIIA et 48 % de stade IIIB.

Les taux de réponses après traitement d'induction dans les bras GC, PC et VC ont été respectivement de 40 % (IC 95 % : 27-55 %), 33 % (IC 95 % : 20-48 %) et 44 % (IC 95 % : 29-60 %).

Les taux de réponse après radiochimiothérapie complète dans les bras GC, PC et VC ont été respectivement de 74 % (IC 95 % : 60-86 %), 67 % (IC 95 % : 52-80 %) et 73 % (IC 95 % : 57-85 %).

La médiane de survie globale pour l'ensemble des patients a été de 17 mois (IC 95 % : 14,1 à 19,4 mois).

Pour les bras GC, PC et VC :

- la médiane de survie globale a été respectivement de 18,3 mois (IC 95 % : 13,8 à 23,6%), 14,8 mois (IC 95 % : 12 à 19,5 mois) et 17,7 mois (IC à 95 % : 12,4 à 24,7 mois)

- le taux de survie à 1 an a été respectivement de 68 % (IC 95 % : 56 à 79 %), de 62 % (IC 95 % : 50 à 75 %) et de 65 % (IC 95 % : 53 à 78 %).

- le taux de survie à 3 ans a été respectivement de 28 % (IC 95 % : 16 à 39 %), de 19 % (IC 95 % : 19 à 29 %) et de 23 % (IC 95 % : 12 à 34 %).

- la médiane de survie sans rechute a été respectivement de 8,4, 9.1 et 11.5 mois.

. La méthodologie de cette étude ne permet pas de faire de comparaison statistique entre les 3 bras.

Les taux de survie et de réponse semblent cependant comparables entre les 3 groupes. Le profil de toxicité semble comparable également à celui retrouvé chez des patients traités avec les mêmes schémas dans des stades IV de CBNPC. Les chiffres rapportées en termes de médiane de survie sont supérieurs à ceux des précédentes études du CALGB dans cette catégorie de patients et notamment l'essai CALGB 8433¹³ (13.7 mois pour les patients traités par cisplatine-vinblastine-radiothérapie et 9.6 mois pour les patients traités par radiothérapie seule).

Résumé de l'étude :

Vokes JCO 2002

Phase II randomisé sur 175 patients atteints d'un CBNPC stade III non résecable (52 % IIIA et 48 % IIIB) comparant 3 doublet à base de cisplatine en radiochimiothérapie concomitante

Bras gemcitabine cisplatine (GC) sur 62 pat :

2 cycles d'induction avec Cisplatine (80 mg/m² à J1, J22) - Gemcitabine (1250 mg/m² à J1, J8, J22, J29) + 2 cycles de radiochimiothérapie avec Cisplatine (80 mg/m² à J43, J64) - Gemcitabine (600 mg/m² à J43, J50, J64, J71) + Radiothérapie (66 Gy)

Bras paclitaxel-cisplatine (PC) sur 58 pat :

2 cycles d'induction avec Cisplatine (80 mg/m² à J1, J22)- Paclitaxel (225 mg/m² à J1, J22) + 2 cycles de radiochimiothérapie avec Cisplatine (80 mg/m² à J43, J64)-Paclitaxel (135 mg/m² à J43, J64) + Radiothérapie (66 Gy).

Bras vinorelbine-cisplatine (VC) sur 55 pat :

2 cycles d'induction avec Cisplatine (80 mg/m² à J1, J22)- Vinorelbine (25 mg/m² à J1, J8, J15, J22, J29) Suivi de 2 cycles de radiochimiothérapie avec Cisplatine (80 mg/m² à J43, J64)-vinorelbine (15 mg/m² à J43, J50, J64, J71) + Radiothérapie (66 Gy).

Critères d'évaluation : taux de réponse après induction et après RC. Survie globale

Résultats :

Tx de réponses après traitement d'induction dans bras GC, PC et VC : respectivement 40 % (IC 95 % : 27- 55 %), 33 % (IC 95 % : 20-48 %) et 44 % (IC 95 % : 29-60 %).

Tx de réponse après RC complète dans bras GC, PC et VC : respectivement 74 % (IC 95 % : 60-86 %), 67 % (IC 95 % : 52-80 %) et 73 % (IC 95 % : 57-85 %).

Médiane de survie globale pour l'ensemble des patients a été de 17 mois (IC 95 % : 14,1 à 19,4 mois).

Médiane de survie globale : respectivement 18,3 mois (IC 95 % : 13,8 à 23,6 %), 14,8 mois (IC 95 % : 12 à 19,5 mois) et 17,7 mois (IC à 95 % : 12,4 à 24,7 mois)

Tx de survie à 1 an : respectivement 68 % (IC 95 % : 56 à 79 %), 62 % (IC 95 % : 50 à 75 %) et 65 % (IC 95 % : 53 à 78 %).

Tx de survie à 3 ans : respectivement 28 % (IC 95 % : 16 à 39 %), 19 % (IC 95 % : 19 à 29 %) et 23 % (IC 95 % : 12 à 34 %).

M médiane de survie sans rechute : respectivement 8,4, 9.1 et 11.5mois.

Expertise de la sécurité et de la tolérance : une analyse de la sécurité n'est pas possible compte tenu de l'effectif de l'étude présentée.

➤ **Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en première ligne en association à carboplatine ou gemcitabine en cas de contre-indication documentée à cisplatine.**

Isla D 01 Douillard JY Bhatia S 02 Kosmidis P 02 Smit EF 03 Rosell R 02

• Le rapport Efficacité / Tolérance de l'association paclitaxel-gemcitabine chez des patients atteints d'un CBNPC au stade avancé et métastatique en première ligne a été évalué dans plusieurs études non comparatives de phase II selon des schémas d'administration différents. L'association **paclitaxel + gemcitabine** a été étudiée dans 2 études de phase III.

Une étude de phase III randomisée, multicentrique (EORTC) (Smit EF et al) a comparé l'association gemcitabine + cisplatine (GC) versus paclitaxel + cisplatine (PC) ou l'association gemcitabine + paclitaxel (GP) versus paclitaxel + cisplatine (PC) chez 480 patients naïfs de traitement avec un CBNPC avancé IIIB / IV :

- groupe PC : paclitaxel 175 mg/m² (perfusion de 3 h, J1) associé à cisplatine 80 mg/m² (J1),
- groupe GC : gemcitabine 1250 mg/m² (J1 et J8) associé à cisplatine 80 mg/m² (J1),
- groupe GP : paclitaxel 175 mg/m² (perfusion de 3 h, J1) et gemcitabine 1250 mg/m² (J1 et J8) ; chaque cycle a été répété toutes les 3 semaines.

Après un suivi de 18 mois, 439 patients (91.5 %) sont décédés : 145 pour le groupe PC, 143 pour le groupe GC ; 151 groupe GP. Dans 89.1 % des cas le décès est dû à la progression de la maladie.

Les durées médianes de survie ont été selon les groupes : Groupe PC = 8.1 mois ; groupe GC = 8.9 mois ; groupe GP = 6.7 mois.

Il n'y a pas d'augmentation de la survie ; les différentes associations ont été aussi bien tolérées et les paramètres de qualité de vie similaires.

Les taux de réponse n'ont pas rapporté de différence significative :

- réponses partielles : groupe PC = 31.8 % ; groupe GC = 36.6 % ; groupe GP = 27.7 %,
- 1 seule réponse complète dans le groupe PC.

La toxicité hématologique a été la plus fréquente dans les 3 groupes. Il n'y a pas eu de différence significative entre le groupe PC et le groupe GP concernant ces effets indésirables.

En termes de qualité de vie, aucune différence significative n'a été rapportée.

Résumé de l'étude :

Smit 2003 phase III randomisée, multicentrique comparant gemcitabine + cisplatine (GC) versus paclitaxel + cisplatine (PC) ou gemcitabine + paclitaxel (GP) versus paclitaxel + cisplatine (PC) chez 480 patients naïfs de tt avec un CBNPC avancé IIIB / IV :

Bras PC : paclitaxel 175 mg/m² (perfusion de 3 h, J1) + cisplatine 80 mg/m² (J1),

Bras GC : gemcitabine 1250 mg/m² (J1 et J8) + cisplatine 80 mg/m² (J1),

Bras GP : paclitaxel 175 mg/m² (perfusion de 3 h, J1) et gemcitabine 1250 mg/m² (J1 et J8) ; chaque cycle a été répété toutes les 3 semaines.

Critères d'évaluation : Survie médiane, Taux de réponse

Résultats : après suivi de 18 mois : 439 décès (145 ds bras PC, 143 ds bras GC ; 151 ds bras GP).

Médianes de survie : Groupe PC = 8.1 mois ; groupe GC = 8.9 mois ; groupe GP = 6.7 mois.

Taux de réponse : pas de différence significative :

- réponses partielles : bras PC = 31.8 % ; bras GC = 36.6 % ; bras GP = 27.7 %,
- 1 seule réponse complète dans le bras PC.

La seconde étude de phase III randomisée (Kosmidis P et al) a comparé paclitaxel + gemcitabine versus paclitaxel + carboplatine, chez 509 patients naïfs de traitement avec un CBNPC :

- GP : gemcitabine 1000 mg/m² à J1 et J8 + paclitaxel 200 mg/m² à J1 ;
- PCb : carboplatine AUC = 6 à J1 + paclitaxel 200 mg/m² à J1 ; toutes les 3 semaines.

La survie médiane a été la suivante : PCb = 10.4 mois (IC95% : 8.8 – 12 mois) vs GP = 9.8 mois (IC95% : 8.0 – 11.7 mois) (p = 0.32) avec un taux de survie à 1 an de 41.7 % pour le groupe PCb vs 41.4 % pour le groupe GP.

Les taux de réponse n'ont pas été significativement différents (p = 0.12) :

- PCb = 28.0 % (2 % de réponse complète, 26 % de réponse partielle ; IC95% : 22 – 34 %) ;
- GP = 35.0 % (5 % de réponse complète, 30 % de réponse partielle ; IC95% : 29 – 41 %).

Parmi les effets indésirables rapportés, il y a eu notamment :

- des neutropénies de grade 3-4 : 15 % pour le groupe PCb versus 15 % pour le groupe GP,
- des thrombocytopénies : 2 % pour le groupe PCb versus 1 % pour le groupe GP,
- des anémies : 5 % pour le groupe PCb versus 2 % pour le groupe GP.

Résumé de l'étude :

Kosmidis 2002 phase III randomisée comparant gemcitabine + paclitaxel (GP) versus paclitaxel + carboplatine (PCb), chez 509 Patients naïfs de tt avec un CBNPC

GP : gemcitabine 1000 mg/m² à J1 et J8 + paclitaxel 200 mg/m² à J1

PCb : carboplatine AUC = 6 à J1 + paclitaxel 200 mg/m² à J1 ; toutes les 3 semaines.

Critères d'évaluation : médiane de survie, taux de réponse

Résultats : Survie médiane :

PCb = 10.4 mois (IC95% : 8.8 – 12 mois) vs GP = 9.8 mois (IC95% : 8.0 – 11.7 mois) (p = 0.32)

Taux de survie à 1 an : 41.7 % ds bras PCb vs 41.4 % ds bras GP.

Taux de réponse : pas de différence significative (p = 0.12) :

- PCb = 28.0 % (2 % de réponse complète, 26 % de réponse partielle ; IC95% : 22 – 34 %) ;

- GP = 35.0 % (5 % de réponse complète, 30 % de réponse partielle ; IC95% : 29 – 41 %).

Expertise de la sécurité et de la tolérance : le profil de risque qui ressort de l'utilisation de l'association paclitaxel-gemcitabine correspond au profil observé pour chacun des produits, dans les autres indications.

• L'association carboplatine-paclitaxel a été évaluée dans une étude publiée en 2002 par Rosell et col. Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, randomisé comparant l'association paclitaxel-carboplatine versus paclitaxel-cisplatine chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIB ou IV). L'efficacité a été évaluée à partir du taux de réponse et du taux de survie. Les résultats sont rapportés dans le tableau ci-après :

Rosell, Ann Oncol, 2002 phase III randomisée comparant paclitaxel – cisplatine (PC) versus paclitaxel + carboplatine (PCb) chez 608 Patients naïfs de tt avec un CBNPC stade IIIB ou IV

PC (n = 302): paclitaxel 200 mg/m² + cisplatine 80 mg/m² toutes les 3 semaines

PCb (n=306) : paclitaxel 200 mg/m² + carboplatine AUC = 6 toutes les 3 semaines.

Critères d'évaluation : médiane de survie, taux de réponse

Résultats : Survie médiane :

PCb : 8.5 mois vs 9.8 mois ds bras PC, hazard ratio de 1.2, IC 90 % [1.03-1.4]

Taux de survie à 1 an : 33 % ds bras PCb et 38 % ds bras PC.

Taux de survie à 2 ans : 9 % ds bras PC et 15 % ds bras PCb

Taux de réponse :

- PC = 28 %

- PCb = 25.0 % pas de différence significative (p = 0.45) :

La toxicité a été comparable entre les 2 bras excepté :

- la survenue plus fréquente de neutropénies et thrombocytopenies dans le bras paclitaxel-carboplatine

- la survenue plus fréquente de nausées / vomissements et néphrotoxicité dans le bras paclitaxel- cisplatine

. Il s'agit du premier essai ayant comparé cisplatine et carboplatine, en association à paclitaxel chez des patients ayant un CBNPC avancé. Les taux de réponse sont similaires entre les 2 bras mais la médiane de survie est supérieure avec cisplatine par rapport à carboplatine.

En cas de contre-indication documentée à cisplatine, l'association de paclitaxel avec carboplatine peut être considérée comme une alternative acceptable.

Expertise de la sécurité et de la tolérance : L'étude de Rosel et col. montre une toxicité hématologique plus importante dans le bras paclitaxel-carboplatine par rapport au bras paclitaxel- cisplatine. Il est à noter une différence entre le pourcentage de patients qui a reçu la dose prévue avec un plus grand respect du schéma pour le bras contenant du cisplatine. Le remplacement du cisplatine par du carboplatine doit être discutée en tenant compte du risque de toxicité plus importante avec le carboplatine.

PTT sein

➤ Paclitaxel hebdomadaire dans les cancers du sein en situation métastatique :

Plusieurs études démontrent que le paclitaxel hebdomadaire est une option thérapeutique dans le cancer du sein métastatique, même chez les patientes prétraitées, âgées ou celles avec un mauvais indice de performance. De plus cette thérapeutique hebdomadaire s'accompagne d'une diminution d'incidence des toxicités hématologiques sévères et non hématologiques aigües.

➤ Paclitaxel hebdomadaire dans les cancers du sein N+ en situation adjuvante :

Une étude de phase III (Sparano et al), incluant 4 950 patientes avec un cancer du sein dont 88% de N+, en situation adjuvante, a comparé, après un premier traitement par 4 cycles de doxorubicine-cyclophosphamide, quatre schémas thérapeutiques par taxanes : paclitaxel toutes les 3 semaines (4 cycles), paclitaxel hebdomadaire (12 cycles), docétaxel toutes les 3 semaines (4 cycles), docétaxel hebdomadaire (12 cycles). Le traitement par paclitaxel hebdomadaire augmente de 27% le taux de survie sans progression et de 32% la survie globale par rapport au schéma paclitaxel toutes les 3 semaines.

SMA

➤ **Cancer de la vessie en rechute**

Le GETUG a mené un essai récemment avec du paclitaxel hebdomadaire : environ 10% de réponses objectives et 30% de stabilisations avec améliorations des symptômes.

En l'absence de standard en 2^e ligne, ce schéma peut être proposé au moins aux patients en bon état général.

Situations Non Acceptables SNA (digestif, thoracique, sein)

SNA digestives

➤ **Cancer de l'œsophage avancé en pré-opératoire associé ou non à une radiothérapie**

Cette situation concerne les carcinomes invasifs œsophagiens potentiellement opérables (I-III) Elle repose sur une assez large étude de phase II (Meluch AA 03) où 5 FU-carboplatine sont associés au paclitaxel et à la radiothérapie avec une bonne efficacité mais au prix de 73% de leucopénies et 43% d'œsophagites grade III/IV. Il n'y a pas de donnée comparative avec le schéma « Herskovic²⁶² » classiquement utilisé. L'efficacité dans l'essai d'Ajani 01 a été clairement surévaluée par l'absence de critère standard de réponse (« réponse majeure ») et par la non-confirmation des réponses par un 2^e examen à 4 semaines d'intervalle. L'étude d'Adelstein 2000 montrait une toxicité accrue d'une association à base de paclitaxel par rapport à une série historique du même établissement avec du 5-FU. Au total, l'association paclitaxel à un sel de platine n'a pas montré d'efficacité supérieure à l'association « 5FU - sel de platine » au prix d'une toxicité supérieure. Cette situation ne peut donc pas être considérée comme potentiellement éligible pour un protocole thérapeutique temporaire.

➤ **Cancer gastrique localement avancé ou métastatique**

Les données bibliographiques qui sous-tendent cette situation sont pauvres et hétérogènes. Dans l'essai de Stathopoulos 02, 47 patients non répondeurs ou en progression suite à une première ligne ont reçu paclitaxel 175mg/m² – carboplatine (AUC 5). Treize patients ont eu une réponse partielle, 3 une réponse mineure et 13 une stabilité. L'essai de Yamagouchi 02 (32 pts) intéresse une population mixte de patients non préalablement traités (17 pts) et de prétraités (15) qui ont reçu 210 mg/m² de paclitaxel avec une neutropénie grade III/IV chez 88% des patients. Les autres articles référencés ont trait à des patients non préalablement traités. Cette situation ne peut être considérée comme potentiellement éligible pour un protocole thérapeutique temporaire.

SNA thoraciques

➤ **Cancer bronchique à petites cellules en association à étoposide – sel de platine (carboplatine ou cisplatine)**

Baas P 06 Ettinger DS 05 Vieitez JM 03 Reck M 03 Bremnes RM 01 Mavroudis D 01 Levitan N Hainsworth JD 1997 Glisson BS 1999 Kelly K 01 Niell HB 05

Plusieurs essais de phase II non comparatifs avaient permis d'évaluer le rapport Efficacité / Tolérance de la triple association sel de platine-étoposide-paclitaxel (TEP). Cette triple association a été comparée à l'association cisplatine-étoposide (EP) dans deux essais randomisés de phase III. L'étude de Mavroudis a été arrêtée précocement en raison d'un excès de toxicité et de mortalité dans le bras TEP. Dans l'essai du CALGB, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux bras sur le taux de réponse globale, la survie sans progression et la survie globale. En revanche, la toxicité a été supérieure dans le bras TEP.

Situation Médicale à Justifier SMJ = Situation III du décret CBU : Situations avec insuffisance de données INCa (digestif, thoracique, sein)

Situations thoraciques hors- AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Etat des données au 04/07/07

➤ **Cancer bronchique non à petites cellules en situation adjuvante**

Un essai (Straus 04) de phase III randomisé a été réalisé chez des patients atteints d'un CBNPC au stade IB pour évaluer l'intérêt de l'association paclitaxel-carboplatine (PC) après résection chirurgicale. Deux groupes de patients ont été suivis, le premier était traité par PC alors que le second ne recevait pas de chimiothérapie. 344 patients ont été randomisés. Les résultats intermédiaires présentés à l'ASCO en 2004 étaient en faveur du groupe PC notamment sur la survie à 4 ans (71 % pour PC vs 59 %, $p=0.028$) et le taux de mortalité lié au cancer du poumon (15 % vs 26%). Les résultats à plus long terme ont été présentés à l'ASCO en 2006. Le bénéfice initialement retrouvé n'a pas été confirmé puisque le taux de survie à 5 ans n'a pas été différent entre les deux groupes (60 % versus 57 % ; $p=0.32$).

Les données actuellement disponibles sont donc insuffisantes pour proposer un protocole temporaire.

➤ **Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en 1ère ligne et en association à oxaliplatine**

L'efficacité de l'association oxaliplatine-paclitaxel n'a été évaluée chez des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique (stades IIIB et IV) naïfs de traitement qu'au cours d'un essai ouvert de phase II ($n=38$).

➤ **Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en 1ère ligne et en association à carboplatine et gemcitabine**

Un essai de phase II/III randomisé ouvert multicentrique a été conduit pour comparer l'association gemcitabine-paclitaxel-carboplatine (PCG) par rapport à l'association paclitaxel-carboplatine (PC) chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique en première ligne de traitement ($n=324$). Le taux de réponse a été plus élevé dans le groupe PCG (43.6 % vs 20.2 %, $p < 0.001$) de même que le délai de progression (7.6 mois vs 5.1, $p=0.012$) et la médiane de survie (10.8 mois vs 8.3, $p=0.032$). La toxicité hématologique a été supérieure dans le groupe PCG.

Il est considéré que des données complémentaires sur les triples associations sont nécessaires.

➤ **Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après chimiothérapie(s) antérieure(s)**

Paclitaxel a été testé dans plusieurs essais non comparatifs de phase II en 2^{ème} ligne chez des patients atteints de CBNPC avancé ou métastatique après échec d'une 1^{ère} ligne comprenant des sels de platine. Compte tenu de ces seuls éléments, il est considéré cependant que l'utilisation de paclitaxel dans le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure, n'est pas d'un niveau de preuve suffisant.

➤ **Cancer bronchique à petites cellules diffus en 1ère ligne**

La chimiothérapie de référence des CBPC diffus est une association d'un sel de platine à étoposide. D'autres schémas comprenant de paclitaxel en monothérapie ou en association à carboplatine ont été évalués au cours d'essais cliniques de phase II non comparatifs ne permettant donc pas un positionnement par rapport à l'association sels de platine-étoposide.

➤ **Cancer bronchique à petites cellules après chimiothérapie(s) antérieure(s)**

Les seules données disponibles sont issues d'essais de phase II non comparatifs en monothérapie ou en association à carboplatine, doxorubicine ou ifosfamide.

➤ **Mésothéliome pleural malin**

L'utilisation de paclitaxel dans le mésothéliome pleural malin a fait l'objet de plusieurs essais de phase II chez des patients naïfs de traitement. Ces essais non comparatifs et portant sur de faibles effectifs ont donné des résultats modestes.

SMJ

➤ Cancer du sein adjuvant

● Patients N-

Pas de différence biologique entre patient N+ et N-

Permet d'administrer moins d'anthracyclines : meilleure tolérance, surtout pour les patients qui recevront trastuzumab par la suite.

Etude en cours sur les N-

Références :

GOG 177 étude randomisée de phase III : G. F. Fleming et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J.Clin.Oncol.*2004; 22:2159-66.

Rosell R and al : Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002 ;13:1539-49

Schiller JH and al : Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 2002 Jan 10;346(2):92-8

Moore D and al : Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22(15):3113-9

Forastière A and al : Phase III comparison of high-dose paclitaxel + cisplatin + granulocyte colony-stimulating factor versus low-dose paclitaxel + cisplatin in advanced head and neck cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1393. *J Clin Oncol* 2001; 19(4):1088-95

Stauss GM and al : Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2005. A7019 *Am Soc Clin Oncol* 2004

Romond E and al : Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1673-84

Buzdar AU and al : Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 1;23(16):3676-85. Epub 2005 Feb 28

Meluch AA and al. Preoperative therapy with concurrent paclitaxel/carboplatin/infusional 5-FU and radiation therapy in locoregional esophageal cancer: final results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Cancer J* 2003;9: 251-60

Urba SG and al. Concurrent cisplatin, paclitaxel, and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma. *Cancer* 2003;98: 2177-83.

Ajani JA and al. A three-step strategy of induction chemotherapy then chemoradiation followed by surgery in patients with potentially resectable carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Cancer* 2001;92: 279-86.

Hainsworth JD and al. Paclitaxel, carboplatin, and long-term continuous infusion of 5-fluorouracil in the treatment of advanced squamous and other selected carcinomas: results of a Phase II trial. *Cancer* 2001;92: 642-9.

Polee MB and al. Phase II study of neo-adjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin given every 2 weeks for patients with a resectable squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Oncol* 2003;14: 1253-7.

Herskovic A and al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1629-31.

Adelstein DJ and al. Does paclitaxel improve the chemoradiotherapy of locoregionally advanced esophageal cancer? A nonrandomized comparison with fluorouracil-based therapy. *J Clin Oncol* 2000;18 :2032-9.

Kruijtzter CM and al. Weekly oral paclitaxel as first-line treatment in patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2003;14:197-204.

Murad AM and al. Phase II trial of the combination of paclitaxel and 5-fluorouracil in the treatment of advanced gastric cancer: a novel, safe, and effective regimen. *Am J Clin Oncol* 1999;22:580-6.

Kornek GV and al. Effective combination chemotherapy with paclitaxel and cisplatin with or without human granulocyte colony-stimulating factor and/or erythropoietin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2002;86:1858-63.

Stathopoulos GP and al. Paclitaxel and carboplatin in pretreated advanced gastric cancer: a phase II study. *Oncol Rep* 2002;9:89-92.

Yamaguchi K and al. Paclitaxel Gastric Cancer Study Group in Japan. Phase II study of paclitaxel with 3-h infusion in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2002;5:90-5.

Akerley W, and al. Induction paclitaxel/carboplatin followed by concurrent chemoradiation therapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a limited-access study--CALGB 9534. *Clin Lung Cancer.* 2005 Jul;7(1):47-53.

Belani CP and al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 1;23(25):5883-91. Epub 2005 Aug 8. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2006 Apr 20;24(12):1966.

Jeremic B and al. Concurrent hyperfractionated radiotherapy and low-dose daily carboplatin and paclitaxel in patients with stage III non-small-cell lung cancer: long-term results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 20;23(6):1144-51.

Kaplan B and al. Preliminary results of a phase II study of weekly paclitaxel (PTX) and carboplatin (CBDCA) administered concurrently with thoracic radiation therapy (TRT) followed by consolidation chemotherapy with PTX/CBDCA for stage III unresectable non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Am J Clin Oncol.* 2004 Dec;27(6):603-10.

Sarihan S and al. Randomized phase 2 study of radiotherapy alone versus radiotherapy with paclitaxel in non-small cell lung cancer. *J Int Med Res.* 2004 Jul-Aug;32(4):375-83.

Lau D and al. Twice-weekly paclitaxel and weekly carboplatin with concurrent thoracic radiation followed by carboplatin/paclitaxel consolidation for stage III non-small-cell lung cancer: a California Cancer Consortium phase II trial. *J Clin Oncol.* 2001 Jan 15;19(2):442-7.

Ratanatharathorn V and al. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2001 Feb-Mar;31(2-3):257-65.

Choy H and al. A phase II study of paclitaxel, carboplatin, and hyperfractionated radiation therapy for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer (a Vanderbilt Cancer Center Affiliate Network Study). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jul 1;47(4):931-7.

Choy H and al. Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1998 Oct;16(10):3316-22.

Choy H and al. Phase II trial of weekly paclitaxel and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 1998 Aug;4(8):1931-6.

Greco FA and al. Paclitaxel in combination chemotherapy with radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1996 May;14(5):1642-8.

Vokes E.E et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukaemia group B study 9431. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20:4191-98.

Dillman RO and al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Sep 4;88(17):1210-5.

Isla D and al. Spanish Lung Cancer Group. Phase II trial of paclitaxel plus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2001 Feb 15;19(4):1071-7.

Douillard JY and al. Combined paclitaxel and gemcitabine as first-line treatment in metastatic non-small cell lung cancer: a multicentre phase II study. *Br J Cancer.* 2001 May 4;84(9):1179-84.

Bhatia S and al. A phase II study of weekly gemcitabine and paclitaxel in patients with previously untreated stage IIb and IV non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2002 Oct;38(1):73-7.

Kosmidis P and al. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2002 Sep 1;20(17):3578-85.

Smit EF and al; European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. *J Clin Oncol.* 2003 Nov 1;21(21):3909-17.

Rosell R and al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol.* 2002 Oct;13(10):1539-49.

Baas P and al. Concurrent chemotherapy (carboplatin, paclitaxel, etoposide) and involved-field radiotherapy in limited stage small cell lung cancer: a Dutch multicenter phase II study. *Br J Cancer.* 2006 Mar 13;94(5):625-30.

Ettinger DS and al; Radiation Therapy Oncology Group 9609. Study of paclitaxel, etoposide, and cisplatin chemotherapy combined with twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited-stage small-cell lung cancer: a Radiation Therapy Oncology Group 9609 phase II study. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):4991-8. Epub 2005 Jun 6.

Vieitez JM and al. Phase II study of carboplatin and 1-h intravenous etoposide and paclitaxel in a novel sequence as first-line treatment of patients with small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2003 Jan;39(1):77-84.

Reck M and al. Long-term survival in SCLC after treatment with paclitaxel, carboplatin and etoposide--a phase II study. *Lung Cancer.* 2003 Jan;39(1):63-9.

Bremnes RM and al; Norwegian Lung Cancer Study Group. Multicenter phase II trial of paclitaxel, cisplatin, and etoposide with concurrent radiation for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2001 Aug 1;19(15):3532-8.

Mavroudis D, Greek Lung Cancer Cooperative Group. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2001 Apr;12(4):463-70.

Leviton N and al. Multi-institutional phase I/II trial of paclitaxel, cisplatin, and etoposide with concurrent radiation for limited-stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol.* 2000 Mar;18(5):1102-9.

Hainsworth JD and al. Paclitaxel, carboplatin, and extended-schedule etoposide in the treatment of small-cell lung cancer: comparison of sequential phase II trials using different dose-intensities. *J Clin Oncol.* 1997 Dec;15(12):3464-70.

Glisson BS and al. Cisplatin, etoposide, and paclitaxel in the treatment of patients with extensive small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999 Aug;17(8):2309-15.

Kelly K and al; Southwest Oncology Group. Cisplatin, etoposide, and paclitaxel with granulocyte colony-stimulating factor in untreated patients with extensive-stage small cell lung cancer: a phase II trial of the Southwest Oncology Group. *Clin Cancer Res.* 2001 Aug;7(8):2325-9.

Niell HB and al; Cancer and Leukemia Group. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 1;23(16):3752-9.

Winegarden JD and al. University of Chicago Phase II Network; Ohio State University. A phase II study of oxaliplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2004 Jun;15(6):915-20.

Paccagnella A and al. Adding gemcitabine to paclitaxel/carboplatin combination increases survival in advanced non-small-cell lung cancer: results of a phase II-III study. *J Clin Oncol.* 2006 Feb 1;24(4):681-7.

Sculier JP and al; European Lung Cancer Working Party. A phase II study testing paclitaxel as second-line single agent treatment for patients with advanced nonsmall cell lung cancer failing after a first-line chemotherapy. *Lung Cancer.* 2002 Jul; 37(1):73-7.

Socinski MA and al. Second-line, low-dose, weekly paclitaxel in patients with stage IIIB/IV nonsmall cell lung carcinoma who fail first-line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel. *Cancer.* 2002 Sep 15;95(6):1265-73.

Koumakis G and al. Is weekly paclitaxel superior to paclitaxel given every 3 weeks? Results of a phase II trial. *Lung Cancer.* 2002 Mar;35(3):315-7.

Yasuda K and al. Phase II study of weekly paclitaxel in patients with non-small cell lung cancer who have failed previous treatments. *Oncology.* 2004; 66(5):347-52.

Buccheri G, Ferrigno D; Cuneo Lung Cancer Study Group. Second-line weekly paclitaxel in patients with inoperable non-small cell lung cancer who fail combination chemotherapy with cisplatin. *Lung Cancer.* 2004 Aug;45(2):227-36.

Ceresoli GL and al. Phase II study of weekly paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2004 May;44(2):231-9.

Neubauer M and al. Results of a phase II study of weekly paclitaxel plus carboplatin in patients with extensive small-cell lung cancer with Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 2, or age > or = 70 years. *J Clin Oncol.* 2004 May 15;22(10):1872-7.

Gridelli C and al Carboplatin plus paclitaxel in extensive small cell lung cancer: a multicentre phase 2 study. *Br J Cancer.* 2001 Jan 5;84(1):38-41.

Kirschling RJ and al. Paclitaxel and GCSF in previously untreated patients with extensive stage small-cell lung cancer: a phase II study of the North Central Cancer Treatment Group. *Am J Clin Oncol.* 1999 Oct;22(5):517-22.

Ettinger DS and al. Phase II study of paclitaxel in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1995 Jun;13(6):1430-5.

Jett JR and al. A phase II study of paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in previously untreated patients with extensive-stage small cell lung cancer: a study of the North Central Cancer Treatment Group. *Semin Oncol.* 1995 Jun;22(3 Suppl 6):75-7.

Yamamoto N and al. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2006 Jan-Feb;26(1B):777-81.

Kakolyris S and al. Paclitaxel in combination with carboplatin as salvage treatment in refractory small-cell lung cancer (SCLC): a multicenter phase II study. *Ann Oncol.* 2001 Feb;12(2):193-7.

Kosmas C and al. Phase II study of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin as second-line treatment in relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2001 Jan 1;19(1):119-26.

Sonpavde G and al. Phase II study of doxorubicin and paclitaxel as second-line chemotherapy of small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group Trial. *Am J Clin Oncol.* 2000 Feb;23(1):68-70.

Smit EF and al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 1998;77(2):347-51.

Vogelzang NJ and al. Highdose paclitaxel plus G-CSF for malignant mesothelioma: CALGB phase II study 9234. *Ann Oncol.* 1999 May;10(5):597-600.

Van Meerbeek J and al. Paclitaxel for malignant pleural mesothelioma: a phase II study of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *Br J Cancer.* 1996 Sep;74(6):961-3.

PTT sein

Revue générale

Eniu A, Palmieri FM, Perez EA. Weekly administration of docétaxel and paclitaxel in metastatic or advanced breast cancer. *Oncologist.* 2005 Oct;10(9):665-85

Etudes phase II

Wtad EA, Sommer HH, Ostenstad B et al. Weekly one-hour paclitaxel as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 2004;43:11-14

Lombardi D, Crivellari D, Scuderi C et al. Long-term, weekly one-hour infusion of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II monoinstitutional study. *Tumori* 2004;90:285-288.

Sato K, Inoue K, Saito T et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel for advanced or metastatic breast cancer: the Saitama Breast Cancer Clinical Study Group (SBCCSG-01) *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:371-376

Nishi T, Yamanaka E, Yamasaki M et al. [Efficacy and safety of weekly taxol (TXL) for advanced recurrent breast cancer evaluated in a multi-center cooperative clinical trial.] *Gan To Kagaku Ryoho* 2004;31:897-901. Japanese

Baltali E, Altundag K, Ozisik Y et al. Weekly paclitaxel in pretreated metastatic breast cancer: retrospective analysis of 52 patients. *Tohoku J Exp Med* 2004;203:205-210.[CrossRef][Medline]

Gori S, Mosconi AM, Basurtol C et al. Weekly paclitaxel in metastatic breast cancer patients: a phase II study. *Tumori* 2002;88:470-473

Akerley W, Sikov WM, Cummings F et al. Weekly high-dose paclitaxel in metastatic and locally advanced breast cancer: a preliminary report. *Semin Oncol* 1997;24(suppl 17):S17-87-S17-90.

Perez EA, Vogel CL, Irwin DH et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer.

J Clin Oncol 2001;19:4216-4223.

Etudes phase II, sujets âgés

Perez EA, Vogel CL, Irwin DH et al. Weekly paclitaxel in women age 65 and above with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;73:85-88.

Ten Tije AJ, Smorenburg CH, Seynaeve C et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic breast cancer. A multicentre phase II trial. *Eur J Cancer* 2004;40:352-357

Etudes de phase III, paclitaxel toutes les 3 semaines versus hebdomadaire :

Sikov WM, Akerley W, Kahanic S et al. Multicenter, 3-arm randomized study of high-dose weekly paclitaxel (HDWP) versus standard-dose weekly paclitaxel (SWDP) for metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:34a.

Seidman AD, Berry D, Cirrincione C et al. CALGB 9840: phase III study of weekly (w) paclitaxel (p) via 1-hour (h) infusion versus standard (S) 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22:512a.

Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF, Cristofanilli M, Booser DJ, Puztai L, Rivera E, Theriault RL, Carter C, Frye D, Hunt KK, Symmans WF, Strom EA, Sahin AA, Sikov W, Hortobagyi GN. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 1;23(25):5983-92. Epub 2005 Aug 8

Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW Jr, Wood WC, Davidson NE. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008, 17; 358 (16) : 1663-1671.

Référentiel OMIT B PL

Taxotère® docetaxel

Création le 22 novembre 2005

Modifications le 13 avril 2006, le 11 mai 2006, le 12 octobre 2006, 9 octobre 2007

Déclinaison du référentiel **digestif INCa** le 1^{er} mars 2007

Modifications 1^{er} mars 2007, 30 mars 2007

Déclinaison du référentiel **thoracique INCa** le 20 septembre 2007

Déclinaison du référentiel sein INCa le 6 10 2008

Présentations : 20mg/2ml et 80mg/8ml

Prix CEPS JO 10/05/2005 : 180 € et 700 € HT

AMM

- **Cancer du sein en adjuvant** opérable chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide (BCIRG 001 2005).
- **Cancer du sein localement avancé ou métastatique**
 - A raison de 75 mg/m² toutes les 3 semaines en association à la **doxorubicine** à 50 mg/m² toutes les 3 semaines chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection.
 - A raison de 75 mg/m² toutes les 3 semaines en association à la **capécitabine** à 1250 mg/m² 2 fois par jour toutes les 3 semaines après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline.
 - En association avec **trastuzumab** chez les patients surexprimant HER2 neu et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette affection (AMM Roche 2004).
 - A raison de 100 mg/m² toutes les 3 semaines **en monothérapie** après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant.
- **Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non résécable localement avancé ou métastatique** à raison de 75 mg/m² toutes les 3 semaines en association au **cisplatine** à 75 mg/m² toutes les 3 semaines chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.
- **Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique** à raison de 75 mg/m² toutes les 3 semaines après échec d'une chimiothérapie antérieure.
- **Cancer de la prostate métastatique hormono-résistant** à raison de 75 mg/m² toutes les 3 semaines en association à la prednisone ou la prednisolone à 5 mg deux fois par jour (AMM le 20 10 2004, étude TAX 327 2004).
- **Cancer de l'estomac** en association avec le cisplatine et le 5-FU dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction oesogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique (AMM en 2006, TAX 325 Moiseyenko, Ajani 05)
- **Cancer des voies aéro-digestives supérieures (VADS)** en association avec le cisplatine et le 5-FU dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes, localement avancés et inopérables, des VADS (AMM en novembre 2006, TAX 323 Vermorken 04)

Situations temporairement acceptables PTT (**digestif, thoracique, sein**) / SMA OMIT B PL (autres organes)

- **Adénocarcinome métastatique de l'œsophage** en association avec le cisplatine et le 5-FU chez des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique (TAX 325, Moiseyenko, Ajani 05).
- **CBNPC localement avancé non résécable ou métastatique** en 1^e ligne de chimiothérapie en association :
 - au **carboplatine** si CI documentée au cisplatine (Fossella JCO 2003)
 - à la **gemcitabine** si CI documentée au cisplatine (Pujol 05 Georgoulas 05)
- **En situation adjuvante, dans les cancers du sein N+ (3 FEC 100 suivis de 3 Taxotere® (docétaxel).**
- **En situation adjuvante, dans les cancers du sein N-, protocole TAC ou TC.**

- **Cancer de l'ovaire** avancé associé au carboplatine (SCOTROC 03).
- **Léiomyosarcomes en rechute** avec gemcitabine (Hensley 02 Look 04). Centre de référence à préciser*
- **Toutes posologies**

Situations Non Acceptables SNA (digestif, thoracique, sein)
--

- **Pas de situation actuellement identifiée en oncologie digestive**
- **Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique**
- **Pas de situation actuellement identifiée en oncologie sein**

Situation Médicale à Justifier SMJ = Situation III du décret CBU : Situations avec insuffisance de données INCa (digestif, thoracique, sein)

- **Cancer du pancréas localement avancé ou métastatique**
- **Carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé ou métastatique**
- **Cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique**
- **Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC)**
 - localement avancé non résecable en association à la radiothérapie avancé ou métastatique
 - monothérapie en 1^e intention sauf en cas d'échec d'une chimiothérapie antérieure.
 - Associations autres que AMM, et PTT
 - totallement résecqué en situation adjuvante
 - adjuvant** : Le schéma scientifiquement reconnu demeure vinorelbine cisplatine.
 - Taxotère[®] cisplatine => *SM NON justifiée car toxicité* (Azzoli JTO 07)
 - néoadjuvant : option à discuter en RCP. Les stades concernés relèvent de la stratégie médicale (thésaurus régionaux)
- **Cancer Bronchique à petites cellules**
- **Mésothéliome**
- **Cancers du sein en situation métastatique,**
 - Association avec l'épirubicine (Farmorubicine[®])**
 - Association avec gemcitabine**
 - Monothérapie en 1^e intention sauf en cas d'échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant.
 - Associations autres que AMM, et PTT
- **Cancer du sein adjuvant***:
 - Etude FinHer* (Joensuu 06)
 - Patients N- : l'ajout des taxanes* aux anthracyclines est une option à discuter en RCP « sein ». Les stades concernés relèvent de la stratégie médicale (thésaurus régionaux)
 - Etude BCIRG006 (Slamon 05)
- **Cancer du sein néoadjuvant***: INCa : 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** (Aberdeen 03 Coudert 06)
- **Cancer de la prostate** métastatique : associations (estramustine....)
- **Cancer de l'ovaire** avancé ou récidivant : monothérapie et associations autres que SMA
- **Cancer ORL** métastatique (TAX 322)
- **Pancréas**
- **Rein, vessie**
- **Autres localisations non citées dans AMM, PTT et SMA**

Les études citées dans le paragraphe des SMJ ont fait l'objet de discussions entre praticiens des forums spécialisés. Elles ne sont pas suffisantes pour justifier l'utilisation du Taxotère dans ces situations médicales. Il est donc souhaitable que pour ces situations, ainsi que les autres situations hors AMM, hors SMA et PTT des échanges prospectifs aient lieu entre les praticiens sur le forum OMIT pour discuter de l'évolution des données scientifiques (vous pouvez joindre la permanence de l'OMIT au 02 41 35 28 68).
De nouvelles données sont nécessaires pour justifier, après consensus, de ces situations

***RECOMMANDATIONS / ARGUMENTAIRES**

Les centres de référence pour les sarcomes et maladies rares :

➤ **Sarcomes :**

RCP SATRAPI Institut de Cancérologie rennais et Centre Hospitalier de Saint-Grégoire

RCP Sarcomes ONCO PL Nantes

➤ **Autres maladies rares :**

RCP Satrapi Institut de Cancérologie rennais et Centre Hospitalier de Saint-Grégoire

Comité maladies rares : Réseau ONCO PL

Expert extérieur en précisant les coordonnées pour information

AMM

➤ **Cancer de l'estomac et du bas œsophage (adénocarcinomes)**

L'étude de phase III Moiseyenko, Ajani 05 n'est pas publiée.

La présentation orale à l'ASCO 2005 concerne 232 patients, âge médian de 54 ans.

Docetaxel (75 mg/m²) cisplatine (75 mg/m²) 5-FU (750 mg/m²) toutes les 3 semaines versus cisplatine (100 mg/m²) 5-FU (1000 mg/m²) toutes les 4 semaines.

Taux de réponse 39% vs 23% (p=0.012)

Survie médiane : 10.2 mois vs 8.5 mois

Temps médian jusqu'à progression : 5.2 mois vs 3.7 mois.

Neutropénies fébriles, infectieuses : 40,7% vs 14.5% après 65 ans et 26.5% vs 13.2% avant 65 ans

Il n'y a pas d'argument pour penser que les adénocarcinomes de l'œsophage soient biologiquement différents des adénocarcinomes de la jonction œsogastrique, l'anatomopathologie, l'épidémiologie, l'histoire naturelle et la sensibilité à la chimiothérapie étant comparables. L'utilisation du docetaxel paraît donc licite si nécessaire dans cette localisation orpheline. Il faut être toutefois conscient de l'incidence élevée de toxicité grade 3-4 avec ce protocole. Dans l'étude de phase III présentée oralement à l'ASCO 2005, le protocole TCF était responsable de 20 % de diarrhées de grade 3-4, 21 % de mucite et 11,7% de neutropénies fébriles. L'équipe de soins doit donc être entraînée à la prise en charge des neutropénies fébriles et les patients bien informés de la conduite à tenir devant l'apparition d'une fièvre.

➤ **CBNPC**

Concernant la deuxième indication de docetaxel dans le CBNPC, la notion d'au moins une chimiothérapie antérieure s'entend dans le libellé d'AMM.

Situations temporairement acceptables PTT (digestif, thoracique, sein) / SMA OMIT B PL (actualisations ou autres organes)

PTT digestifs

➤ **Adénocarcinome métastatique de l'œsophage chez des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique (TAX 325, Moiseyenko, Ajani 05)**

Administration toutes les 3 semaines à la dose de 75mg/m² (J1), en association avec le 5FU (750 mg/m²/j, perfusion continue, J1-J5) et le Cisplatine (75 mg/m², J1).

Le protocole TCF associant docétaxel (T : 60 mg/m² à J1), cisplatine (C : 75 mg/m² à J1) et 5-fluorouracile (5 : 750 mg/m² en perfusion continue de J1 à J5) toutes les 3 semaines a été démontré supérieur à l'association cisplatine/5FU chez patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour un adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne. Il n'y a pas d'argument pour penser que les adénocarcinomes de l'œsophage soient biologiquement différents des adénocarcinomes de la jonction œsogastrique, l'anatomopathologie, l'épidémiologie, l'histoire naturelle et la sensibilité à la chimiothérapie étant comparables. L'utilisation du docétaxel paraît donc licite si nécessaire dans cette localisation orpheline. Il faut être toutefois conscient de l'incidence élevée de toxicité grade 3-4 avec ce protocole. Dans l'étude de phase III présentée oralement à l'ASCO 2005, le protocole TCF était responsable de 20 % de diarrhées de grade 3-4, 21 % de mucite et 11,7% de neutropénies fébriles. L'équipe de soins doit donc être entraînée à la prise en charge des neutropénies fébriles et les patients bien informés de la conduite à tenir devant l'apparition d'une fièvre.

PTT thoraciques

➤ Cancer Bronchique Non à Petites Cellules localement avancé non résecable ou métastatique en première ligne de chimiothérapie en association à gemcitabine ou carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine.

• L'association **docétaxel + gemcitabine** a été étudiée dans plusieurs études dont 2 études de phase III détaillées ci-dessous.

Une première étude de phase III (Pujol JL et al) randomisée a comparé l'association gemcitabine+ docétaxel versus cisplatine + vinorelbine chez 311 patients naïfs de traitement (155/156) avec un CBNPC avancé stade IIIb ou métastatique stade IV.

Le schéma posologique a été :

- groupe GD : gemcitabine 1000 mg/m² en IV sur 30 min à J1 et J8 + docétaxel 85 mg/m² en IV sur 1 h à J8, toutes les 3 semaines, 8 cycles ;

- groupe CV : cisplatine 100 mg/m² en IV sur 1 à 2 heures à J1 + vinorelbine 30 mg/m² en IV sur 10-20 min à J1-J8-J15 et J22, toutes les 4 semaines, 6 cycles ; soit un traitement de 24 semaines dans les 2 groupes.

1333 cycles ont été administrés : 735 pour le groupe GD et 598 pour le groupe CV. Le nombre moyen de cycles administrés dans le groupe GD a été significativement plus élevé que dans le groupe CV (p < 0.001).

Le pourcentage de réduction de dose a été plus faible dans le groupe GD que dans le groupe CV (8.5 % vs 17 %).

La survie sans progression de la maladie a été de 4.2 mois dans le groupe GD vs 4 mois dans le groupe CV (p = 0.65) ; il n'y a pas de différence significative.

Pour le groupe GD par rapport au groupe CV, le taux de risque pour la survie sans progression de la pathologie a été de 1.04 (IC95% ; 0.83-1.32).

La survie médiane a été de 11.1 mois pour le groupe GD vs 9.6 mois pour le groupe CV (p = 0.47). Le taux de survie à 1 an a été de 46 % pour le groupe GD vs 42 % pour le groupe CV.

Pour le groupe GD par rapport au groupe CV, le taux de risque pour la survie globale a été de 0.90 IC95% ; 0.70-1.16).

Pour le taux de réponse objective, il n'y a pas eu de différence statistique (31 % pour GD vs 35.9 % pour CV). 2.6 % des patients ont eu une réponse complète dans le groupe CV vs 0 pour le groupe GD.

En termes de qualité de vie, aucune différence significative n'a été rapportée entre les 2 groupes.

En termes de toxicité, la myélosuppression a été plus fréquente dans le groupe CV que dans le groupe GD, notamment anémie et neutropénie : neutropénie de grade 3 ou 4 : 81 patients (52.3 %) pour le groupe GD versus 130 patients (83.3 %) pour le groupe CV ; p < 0.001.

Le nombre d'effets indésirables sévères liés ou probablement liés au traitement a été plus faible pour le groupe GD comparé au groupe CV : 21.9 vs 35.9 %, p = 0.007.

Résumé de l'étude :

PUJOL JL 2005 phase III randomisée comparant gemcitabine+ docétaxel (GD) versus cisplatine + vinorelbine (CN) chez 311 patients naïfs de tt (155/156) avec un CBNPC stade IIIb ou IV

Bras GD : gemcitabine 1000 mg/m² en IV sur 30 min à J1 et J8 + docétaxel 85 mg/m² en IV sur 1 h à J8, toutes les 3 semaines, 8 cycles ;

Bras CV : cisplatine 100mg/m² en IV sur 1 à 2 heures à J1 + vinorelbine 30 mg/m² en IV sur 10-20 min à J1-J8-J15 et J22, toutes les 4 semaines, 6 cycles ;

Critères d'évaluation Survie sans progression Médiane de survie Taux de réponse Mesure de la qualité de vie
Résultats

Survie sans progression : 4.2 mois groupe GD vs 4 mois dans groupe CV (p = 0.65) ;

Survie médiane : 11.1 mois ds groupe GD vs 9.6 mois ds groupe CV (p = 0.47).

Taux de survie à 1 an : 46 % ds groupe GD vs 42 % ds groupe CV.

Taux de de réponse objective : pas de différence statistique (31 % pour GD vs 35.9 % pour CV).

En termes de qualité de vie, aucune différence significative entre les 2 groupes.

La seconde étude de phase III randomisée (Georgoulis et al) a comparé l'association docétaxel +gemcitabine versus vinorelbine + cisplatine, 413 patients naïfs de traitement avec un CBNPC avancé.

Le traitement a été :

- bras DG : gemcitabine 1000 mg/m² en IV sur 30 min J1 et J8 + docétaxel 100 mg/m² J8 en IV sur 1 h

- bras VC : vinorelbine 30 mg/m² en IV sur 30 min J1 et J8 + cisplatine 80 mg/m² à J8

Association à GCSF 150 µg/m² SC de J9-J15.

Le cycle a été répété toutes les 3 semaines.

La survie médiane a été de 9.0 mois dans le bras DG (0.5 à 43.4 mois) vs 9.7 mois dans le bras VC (0.5 à 38 mois) avec p = 0.965.

Le taux de survie à 1 an a été de 34.3 % dans le bras DG vs 40.8 % dans le bras VC et à 2 ans de 14.1 % dans le bras DG vs 11.3 % dans le bras VC.

Le taux de réponse a été : bras DG = 30 % (IC95% ; 23.9-36.3 %) vs bras VC = 39.2 % (IC95% ; 32.5-45.9 %) (p = 0.053) avec une durée médiane de réponse de 5 mois pour la bras DG vs 6 mois pour le bras VC.

La délai médian de progression de la maladie (" time to tumor progression = TTP ") a été de 4.0 mois pour le bras DG vs 5.0 mois pour le bras VC (p = 0.456).

La comparaison de toxicité entre le bras DG et le bras VC a montré une fréquence d'effets indésirables plus importante dans le groupe VC :

- anémie grade 2 à 4 : 34 % vs 55 % (p = 0.0001),

- neutropénie de grade 3 à 4 : 16 % vs 37 % (p = 0.0001),

- neutropénie fébrile : 6 % vs 11 % (p = 0.009),

- nausées et vomissements de grade 3 à 4 : 1 % vs 5 % (p = 0.003).

En termes de qualité de vie, dans le groupe DG, il y a eu une amélioration pour :

- l'hémoptysie : score avant chimio = 1.99 vs score après chimio = 0.54 ; p = 0.042

- la douleur : score avant chimio = 3.46 vs score après chimio = 1.5 ; p = 0.039

Dans le groupe VC, aucune amélioration de la qualité de vie n'a été rapportée.

Résumé de l'étude :

Georgoulis 2005 phase III randomisée comparant gemcitabine + docétaxel (DG) versus vinorelbine + cisplatine (VC) , chez 413 patients naïfs de tt avec un CBNPC avancé.

Bras DG : gemcitabine 1000 mg/m² en IV sur 30 min à J1 et J8 + docétaxel 100 mg/m² J8 en IV sur 1 h ;

Bras VC : vinorelbine 30 mg/m² en IV sur 30 min J1 et J8 + cisplatine 80 mg/m² à J8

Association à GCSF 150 µg/m² SC de J9-J15.

Critères d'évaluation Survie Médiane Taux de réponse Délai médian de progression

Résultats

Survie médiane : 9.0 mois ds bras DG (0.5 à 43.4 mois) vs 9.7 mois ds bras VC (0.5 à 38 mois) avec p = 0.965.

Taux de survie à 1 an : 34.3 % ds bras DG vs 40.8 % ds bras VC

Taux de survie à 2 ans : 14.1 % ds bras DG vs 11.3 % ds bras VC.

Taux de réponse : bras DG = 30 % (IC95% ; 23.9-36.3 %) vs bras VC = 39.2 % (IC95% ; 32.5-45.9 %) (p = 0.053)

Durée médiane de réponse : 5 mois ds bras DG vs 6 mois ds bras VC.

Délai médian de progression : 4.0 mois ds bras DG vs 5.0 mois ds bras VC (p = 0.456).

Expertise de la sécurité et de la tolérance : le profil de risque qui ressort de l'utilisation de l'association docetaxel-gemcitabine correspond au profil observé pour chacun des produits, dans les autres indications.

• L'association docetaxel- carboplatine a été évaluée dans l'essai du TAX26 study group publié en 2003 par Fossella et col. Il s'agit d'un essai de phase III conduit chez des patients atteints d'un CBPNC localement avancé ou métastatique (Stade IIIB ou IV) dont l'objectif était de comparer l'association docétaxel-sel de platine (cisplatine ou carboplatine) par rapport à navelbine-cisplatine notamment en terme d'efficacité. Le résumé de cet essai est présenté ci-après :

Fossella, JCO, 2003 Phase III randomisée comparant : - docetaxel – cisplatine (DC) vs vinorelbinecisplatine (VC1)

Et - docetaxel – carboplatine (DCb) vs vinorelbinecisplatine (VC2) chez 1218 patients naïfs de tt avec un CBNPC avancé ou métastatique (stade IIIB ou IV).

Bras DC : docetaxel 75 mg/m² + cisplatine 75 mg/m² toutes les 3 semaines ;
 Bras DCb : docetaxel 75 mg/m² + carboplatine AUC 6 toutes les 3 semaines
 Bras VC : vinorelbine 25 mg/m² /semaine + cisplatine 100 mg /m² toutes les 4 semaines
 Critères d'évaluation Survie Médiane Taux de réponse

Résultats

Comparaison DC / VC

Survie médiane : DC : 11,3 mois VC1 : 10,1 mois avec p = 0,44 (hazard ratio 1,183 [IC 97,2 %, 0,989 à 1,416])

Taux de survie à 2 ans : DC : 21% VC1 : 14 %

Taux de réponse globale DC : 31,6 % VC1 : 24,5 % avec p = 0,29

Comparaison DCb / VC

Survie médiane : DCb : 9,4 mois VC2 : 9,9 mois avec p = 0,657 (hazard ratio 1,048 [IC 97,2 %, 0,877 à 1,253])

Taux de réponse globale DCb : 23,9 % VC2 : 24,5 %

La survenue d'effets indésirables à type de neutropénies, thrombocytopénies, infections et neutropénies fébriles a été comparable entre les 3 bras. Des anémies de grade 3-4 et des nausées /vomissements ont été plus fréquents dans le bras VC par rapport à DC ou DCb.

Cette étude avait pour objectif de comparer un doublet docetaxel –sel de platine par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine. Les éléments de comparaison entre docetaxel –cisplatine et docetaxel-carboplatine sont indirects. En cas de contre-indication documentée à cisplatine, l'association de docetaxel à carboplatine peut être considérée comme une alternative acceptable chez des patients avec un CBNPC avancé ou métastatique et non pré-traités.

Expertise de la sécurité et de la tolérance : L'association docétaxel-carboplatine fait apparaître un profil de risque sensiblement équivalent entre les trois bras excepté pour le paramètre thrombocytopénie (7% pour docétaxel carboplatine versus 2.7% pour docétaxel- cisplatine et 3.8% pour vinorelbine – cisplatine). En terme de toxicité, cet essai ne montre pas de différence importante entre les protocoles testés. En cas de contre-indication à cisplatine, il n'y a pas d'objection de sécurité quant à l'utilisation de carboplatine.

PTT sein

➤ En situation adjuvante dans les N+ : 3 FEC 100 suivis de 3 Taxotere® (docétaxel)

Dans les cancers N+, l'essai PACS 01 de la FNCLCC a montré que la séquence 3 FEC 100 suivis de 3 docetaxel 100 est supérieure à 6 FEC 100 [Roche et al] en réduisant de 18% le risque de rechute et de 27% le risque de décès après un suivi de 5 ans. Cette supériorité de l'association est observée quelque soit le statut hormonal de la tumeur.

Auteurs principal + année	Type d'étude Nombre de patientes	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation et	Toxicité
Roche H et al. 2006	N=1999 Cancer N+	6 FEC 100 versus 3 FEC 100 + 3 docétaxel 100 mg/m ² Schéma toutes les 3 semaines	Taux de survie globale à 5 ans = 90,7% pour association FEC-docétaxel versus 86,7% pour FEC (p=0.017) Réduction de 18% du risque de rechute et de 27% le risque de décès après un suivi de 5 ans du schéma FEC-docétaxel par rapport à 6 FEC 100	Neutropénie à j21 FEC100 : 33.6% FEC100-D : 28.1% Neutropénie fébrile : FEC100 : 8.4% FEC100-D : 11.4 Nausées/vomissements grade 3-4 : FEC100 : 20.5% FEC100-D : 11.2% Evènements cardiaques : FEC100 : 1.3% FEC 100-D : 0.4%

➤ En situation adjuvante, dans les cancers du sein les N-, protocole TAC ou TC :

Des essais ont été réalisés avec les taxanes pour des populations atteintes de cancers du sein N-, en situation adjuvante, ayant un risque élevé de récurrence et ayant un statut HER2 positif [Smith I - Slamon D]. Les analyses de sous-groupes dans ces études ont montré que l'efficacité des traitements en termes de survie sans

progression était identique, que les patientes soient N+ ou qu'elles soient N-. D'autre part, l'analyse rétrospective de l'étude HERA a montré que l'adjonction des taxanes améliore le pronostic des patientes HER2 non traitées par trastuzumab.

Le docétaxel est le seul taxane avec des données concluantes dans la population N-. Les essais de phase II en situation néo-adjuvante [Coudert BP - Coudert BP] ainsi que les essais en situation adjuvante [Slamon D] sont en faveur de la non-infériorité de l'utilisation d'un schéma avec docétaxel et trastuzumab versus un schéma comportant également des anthracyclines.

Par ailleurs, dans une population N- à risque, le docétaxel en association avec le cyclophosphamide a été comparé au schéma classique adriamycine-cyclophosphamide (AC) démontrant une non-infériorité et une tendance à la supériorité pour le taux de survie sans progression (86% pour l'association TC versus 80% pour l'association AC) [Jones SE].

Ces deux schémas (TAC ou TC) peuvent donc être utilisés dans les cancers du sein N- en situation adjuvante, une attention particulière devant être apportée dans le domaine hématologique de façon à prévenir la survenue d'une neutropénie fébrile [Martín M].

<p align="center">Situation Médicale à Justifier SMJ = Situation III du décret CBU : Situations avec insuffisance de données INCa (digestif, thoracique, sein)</p>

Situations digestives hors- AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Etat des données au 1/12/2006.

➤ **Cancer du pancréas localement avancé ou métastatique**

Cette situation repose sur une phase II en monothérapie (Rougier 2000) portant sur 40 patients et montrant une efficacité très modeste (6 réponses partielles, 15 en stabilité). Les deux autres phases II sont conduites en association avec un produit de référence, la gemcitabine, avec un rapport efficacité/toxicité peu favorable (Ryan 02, Schneider 03). Cette situation ne peut être considérée comme potentiellement éligible pour un protocole thérapeutique temporaire.

➤ **Carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé ou métastatique**

Cette situation repose sur une phase II en monothérapie (Heath 02) chez un mélange de patients chimio-naïfs et prétraités avec des données d'efficacité très modestes (survie globale médiane : 3,4 mois). Les autres phases II en combinaison avec la vinorelbine, concernant une population très hétérogène (Airoldi 03) ou cisplatine (Schull 03) ou irinotecan ou capécitabine méritent confirmation par des phases III. Cette situation ne peut être considérée comme potentiellement éligible pour un protocole thérapeutique temporaire.

➤ **Cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique**

Cette situation repose sur une phase II en monothérapie (Papakostas 01) montrant une efficacité modeste comparée à celle suggérée dans les études de phase II utilisant la gemcitabine dans la même pathologie (Dingle 05). En conséquence, cette situation ne peut être considérée comme potentiellement éligible pour un protocole thérapeutique temporaire.

L'utilisation du **docétaxel en 2^{ème} ligne pour maladie métastatique n'est pas recommandée**, compte tenu à la fois de sa toxicité hématologique et de l'hétérogénéité des phases II menées dans des populations différentes et avec des associations thérapeutiques hétérogènes.

Situations thoraciques hors- AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Etat des données au 04/07/07^{410 417}

➤ **Cancer Bronchique Non à Petites Cellules localement avancé non résécable en association à la radiothérapie**

Les seules données disponibles concernant docetaxel en radiochimiothérapie concomitante proviennent d'essais de phase I/II non comparatifs (Brunsvig, Kiura) et sont considérées comme insuffisantes.

➤ **Cancer Bronchique Non à Petites Cellules totalement réséqué en situation adjuvante**

Aucune donnée en adjuvant.

➤ **Cancer Bronchique à petites cellules**

Seules des données issues d'essais de phase II sont disponibles.

➤ **Mésothéliome**

Un seul essai de phase II peu concluant est disponible.

Situations sénologiques hors-AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Etat des données au 06/06/08

➤ **Cancers du sein en situation métastatique, en association avec l'epirubicine (Farmorubicine®)**

(Viens P, Venturini M, Trudeau ME, Paganos G) :

Il existe quelques études de phases I pour lesquelles l'association docetaxel-epirubicine a été évaluée chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique, notamment en 1ère ligne de traitement. Ces essais ont montré qu'il y avait une toxicité dose-limitante représentée principalement par la neutropénie fébrile. Les taux de réponse objective allaient de 50% à 66%.

L'étude de phase II de Bonnetterre et al, a été menée chez 142 patientes afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association docetaxel-epirubicine en 1ère ligne de traitement d'un cancer du sein métastatique. Dans cet essai était comparé un schéma associant docetaxel à 75 mg/m² et epirubicine à 75 mg/m² (protocole ET) avec un schéma associant 5-FU (500 mg/m²), epirubicine (75 mg/m²) et cyclophosphamide à 500 mg/m² (protocole FEC), administrés toutes les 3 semaines. Après un suivi médian de, respectivement, 7 et 6 cycles, les taux de réponses étaient de 59% (95 % CI, 47-70%) dans le bras traité par le protocole ET et de 32% (95% CI, 21-43%) dans le bras traité par FEC. La durée de réponse médiane était de 8,6 mois dans le groupe ET (95% CI, 7,2-9,6 mois) et de 7,8 mois (95% CI, 6,5-10,4 mois) dans le groupe FEC. Le temps médian jusqu'à progression était de 7,8 mois pour le bras traité par ET (95% CI, 5,8-9,6 mois) et de 5,9 mois (95% CI, 4,6-7,8 mois). Après un suivi médian de 23,8 mois, la survie médiane était de 34 mois pour le groupe ET et de 28 mois pour le groupe FEC. Les toxicités hématologiques étaient plus fréquentes dans le groupe ET avec des épisodes de neutropénie fébrile rapportés chez 13 patientes (18,6%).

➤ **Cancers du sein métastatiques, en association avec gemcitabine :**

Auteurs principal + année	Type d'étude Nombre de patientes	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
Chan et al. 2005 [1]	Phase III N= 305 1ère/2nde ligne M+ après anthracyclines	Gemcitabine 1000mg/m ² J1 et J8 Docétaxel 75mg/m ² J1 (reprise J21) vs Capecitabine 2500mg/m ² J1 à J14 Docétaxel 75mg/m ² J1 (reprise J21)	Taux global de réponse : 32% pour GD et CD PFS : 35 mois GD et CD	Arrêt pour EIG 13% GD vs 28% CD (p=0.0014)
Palmeri et al. 2005 [2]	Phase II N=58 1ère ligne M+ après anthracyclines pour 52% des patientes	Gemcitabine 800mg/m ² J1, J8 et J15 Docétaxel 35mg/m ² J1, J8 et J15 Reprise J28	Taux de réponse = 64,3% dont 16,1% de réponse complète et 48,2% de réponse partielle Durée médiane de survie = 22,1 mois Temps médian jusqu'à progression = 13,6 mois	48,3% de neutropénie dont 14% de grade 3-4 34,5% d'alopécie
Brandi et al. 2004 [3]	Phase II N=53 2ème ligne M+ après anthracyclines	Gemcitabine 1000mg/m ² J1 et J8 Docétaxel 80mg/m ² J8 Reprise J21	Taux de réponse = 52,8% dont 9,4% de réponse complète et 43,4% de réponse partielle Durée médiane de réponse = 6 mois Durée médiane de survie = 16,5 mois Temps médian jusqu'à progression = 7,5 mois	

Mavroudis et al. [4]	Phase II N=52 1ère ligne M+ après anthracyclines	Gemcitabine 1500mg/m ² J1 et J14 Docétaxel 65mg/m ² J1 et J14 Reprise J28	Taux de réponse = 59% dont 13% de réponse complète et 46% de réponse partielle	33% de neutropénie de grade 3
Pelegri et al. 2004 [5]	Phase II N=51 dont 35 patientes évalués pour la toxicité et 32 pour l'efficacité 1ère ligne M+	Gemcitabine 2500mg/m ² J1 et J14 Docétaxel 65mg/m ² J1 et J14 Reprise J28	Taux de réponse = 66% dont 13% de réponse complète et 53% de réponse partielle	46% de neutropénie de grade 3
Laufman et al. 2001 [6]	Phase II N= 39 1ère/2nde ligne M+ après anthracyclines pour 88% des patientes	Gemcitabine 800mg/m ² J1, J8 et J15 Docétaxel 100mg/m ² J1 Reprise J28	Taux de réponse = 79% dont 5% de réponse complète et 74% de réponse partielle Durée médiane de survie = 24,5 mois	
Fountzilias et al. 2000 [7]	Phase II N=39 Cancer avancé après anthracyclines	Gemcitabine 1000mg/m ² J1 et J8 Docétaxel 75mg/m ² J1 Reprise J21	Taux de réponse = 36% dont 7,5% de réponse complète Durée médiane de réponse = 10,3 mois Durée médiane de survie = 12,7 mois Temps médian jusqu'à progression = 7 mois	49% de neutropénie 77% d'alopécie
Mavroudis et al. 1999 [8]	Phase II N= 52 1ère/2nde ligne M+ après anthracyclines	Gemcitabine 900mg/m ² J1 et J8 Docétaxel 100mg/m ² J8 Reprise J21	Taux de réponse = 54% dont 14% de réponse complète et 40% de réponse partielle Durée médiane de réponse = 3,6 mois Temps médian jusqu'à progression = 8 mois	19% de neutropénie de grade 3 et 10% de neutropénie de grade 4

Une étude récente de phase III [Chan S] comparant gemcitabine-docétaxel (GD) avec capecitabine-docétaxel (CD) pour le cancer du sein métastatique montre une survie sans progression comparable, avec une toxicité moindre pour les patientes sous GD, en termes d'arrêts de traitement pour effets secondaires (p=0.0014). De nombreuses études de phase II [Palmeri S, Brandi M, Mavroudis D, Pelegri A, Laufman LR, Fountzilias G, Mavroudis D] ont montré un bénéfice apparent quant à l'association du docétaxel à la gemcitabine avec des taux de réponse globalement supérieurs à 50%.

Cependant, il existe une alternative thérapeutique, le Gemzar[®] (gemcitabine) étant indiqué selon son AMM, dans les cancers du sein métastatiques en association au paclitaxel.

SMJ

➤ Cancer du sein en adjuvant

Etude FinHer

Cette étude n'est pas recommandée. Elle est à considérer mais pas à appliquer en standard.

La dose d'épirubicine est de seulement 60 mg/m²

Durée courte du trastuzumab (9 semaines). Pas de données sur toxicité cardiaque si nouvelle administration de trastuzumab après la protocole FEC.

Attendons St Gallen, St Antonio.

Patients N-

Pas de différence biologique entre patient N+ et N-

Permet d'administrer moins d'anthracyclines : meilleure tolérance, surtout pour les patients qui recevront trastuzumab par la suite.

Etude en cours sur les N-

Association avec trastuzumab, toxicité cardiaque

Il est recommandé de renforcer la surveillance cardiaque avant et pendant le traitement (échographie ou scintigraphie tous les 3 mois) et si besoin de faire intervenir un cardiologue.

➤ Cancer du sein en situation néoadjuvante

Pas de différence en terme de DFS et SG selon que la chimiothérapie soit délivrée en néoadjuvant ou adjuvant, toutes les études vont dans le même sens.

Améliorations des chances de conservation mammaire.

Références bibliographiques :

- Etude BCIRG 001** : Martin M; Pienkowski T et al. Docetaxel –based regimen (TAC) improves DFS and OS over FAC in node positive early breast cancer patients. EJC Suppl 2004 2(3):70, Abs 50. Nabholz JM; Pienkowski T et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5- fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer patients. Interim analysis of the BCIRG 001 study. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:36a, Abs141. Martin M; Pienkowski T et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005 ; 352 (22):2302-13.
- TAX 327** : L.F. Tannock et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. N Engl J Med. 2004 ; 351(15):1502-12.
- Essai Aberdeen** : IC Smith, SD Heys, AW Hutcheon et al : Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer : significantly enhanced response with docetaxel. J Clin Oncol. 2002 ; 20:1456-66. Les données de survie ont été actualisées : AW Hutcheon, SD Heys, TK Sakar et al. Docetaxel primary chemotherapy in breast cancer : a five year update of the Aberdeen trial. 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2003 (11).
- Essai PACS 01** : Roché H et al. 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docétaxel for the adjuvant treatment of node positive breast cancer : analysis at 5 years of the PACS 01 trial. 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2004 (27).
- Etude SCOTROC**. PA Vasey et al. On behalf of the Scottish Gynaecologic Cancer Trials Group : Preliminary results of the SCOTROC trial : A phase III comparison of paclitaxel-carboplatin and docetaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2004 ; 96(22):1682-PA Vasey and al . Role of Docetaxel in the Treatment of Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. J Clin Oncol. 2003 ; 21(10):136s-44s.
- TAX 323** : Vermorken JB and al. A randomized phase III multicenter trial of neoadjuvant Docetaxel plus Cisplatin plus 5-Fluorouracil versus neoadjuvant Cisplatin plus 5-Fluorouracil in patients with locally advanced unresectable squamous carcinoma of the head and neck. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol. 2004 ; 22:5508 Oral presentation (en cours de rédaction).
- Moiseyenko V.M., Ajani J.A.** and al : Final results of a randomized controlled phase III trial (TAX 325) comparing docetaxel (T) combined with cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) to CF in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol. 2005;4002. Oral présentation.
- Pujol JL** and al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer : a phase III study addressing the case for cisplatin. Annals Oncology 2005;16:602-10.
- Georgoulas V** and al. Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer : a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2005;23:2937-45.
- Hensley L** and al : gemcitabine and docétaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma : results of a phase II trial. J Clin Oncol 2002, 20:2824-31
- Look KY** and al : Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. Gynecol oncol 2004 Feb;92(2):644-7
- BCIRG 006** Slamon D and al : Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study.SABCS 2005; 1. Oral présentation General Session 1 <http://209.196.53.174/2005/>
- Joensuu H** and al : Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer.N Engl J Med. 2006 Feb 23;354(8):809-20
- Coudert BP** and al : Pre-operative systemic (neo-adjuvant) therapy with trastuzumab and docetaxel for HER2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of a multicenter phase II trial. Ann Oncol. 2006 Mar;17(3):409-14
- Rougier P** and al. A phase II study: docetaxel as first-line chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. Eur J Cancer 2000; 36: 1016-25
- Ryan DP**, Kulke MH, Fuchs CS, Grossbard ML, Grossman SR, Morgan JA, Earle CC, Shivdasani R, Kim H, Mayer RJ, Clark JW. A Phase II study of gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic pancreatic carcinoma. Cancer 2002; 94: 97-103
- Schneider BP**, Ganjoo KN, Seitz DE, Picus J, Fata F, Stoner C, Calley C, Loehrer PJ. Phase II study of gemcitabine plus docetaxel in advanced pancreatic cancer: a Hoosier Oncology Group study. Oncology 2003; 65: 218-23.
- Heath EI**, Urba S, Marshall J, Piantadosi S, Forastiere AA. Phase II trial of docetaxel chemotherapy in patients with incurable adenocarcinoma of the esophagus. Invest New Drugs. 2002 ;20:95-9.
- Schull B**, Kornek GV, Schmid K, Raderer M, Hejna M, Lenauer A, Depisch D, Lang F, Scheithauer W. Effective combination chemotherapy with bimonthly docetaxel and cisplatin with or without hematopoietic growth factor support in patients with advanced gastroesophageal cancer. Oncology 2003; 65: 211-7.
- Airoldi M**, Cortesina G, Giordano C, Pedani F, Bumma C, Gabriele P. Docetaxel and vinorelbine: an effective regimen in recurrent squamous cell esophageal carcinoma. Med Oncol 2003; 20: 19-24.
- Papakostas P**, Kouroussis C, Androulakis N, Samelis G, Aravantinos G, Kalbakis K, Sarra E, Souglakos J, Kakolyris S, Georgoulas V. First-line chemotherapy with docetaxel for unresectable or metastatic carcinoma of the biliary tract. A multicentre phase II study. Eur J Cancer 2001 ; 37: 1833-8.
- Dingle BH**, Rumble RB, Brouwers MC Cancer care Ontario's program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group.The role of gemcitabine in the treatment of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: a systematic review. Can J Gastroenterol. 2005; 19:711-6.
- Georgoulas V** and al: Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. The Lancet vol 357, May 12th 2001
- Fossella F** and al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. J Clin Oncol. 2003 Aug 15;21(16):3016-24. Epub 2003 Jul 1.
- Brunsvig PF** and al. Weekly docetaxel with concurrent radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a phase I/II study with 5 years' follow-up. Lung Cancer. 2005 Oct;50(1):97-105.
- Kiura K** and al. Lung Cancer Study Group. Phase I/II study of docetaxel and cisplatin with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. Br J Cancer. 2003 Sep 1;89(5):795-802.
- Kasahara K** and al. A phase II study of combination chemotherapy with docetaxel and carboplatin for patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Anticancer Res. 2006 Sep-Oct;26(5B):3723-8.
- Agelaki S** and al. Hellenic Oncology Research Group. A multicenter phase II study of the combination of gemcitabine and docetaxel in previously treated patients with small cell lung cancer. Lung Cancer. 2004 Mar;43(3):329-33.

Hainsworth JD and al. Weekly combination chemotherapy with docetaxel and gemcitabine as first-line treatment for elderly patients and patients with poor performance status who have extensive-stage small cell lung carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Cancer*. 2004 Jun 1;100(11):2437-41.

Skarlos DV, Samantas E; Hellenic Cooperative Oncology Group. Docetaxel and gemcitabine combination, as first-line treatment, in patients with extensive disease small-cell lung cancer. A phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Lung Cancer*. 2003 Jul;41(1):107-11.

Latreille J and al. Phase II study of docetaxel (taxotere) in patients with previously untreated extensive small cell lung cancer. *Invest New Drugs*. 1996;13(4):343-5.

Vorobiof DA and al. Malignant pleural mesothelioma: a phase II trial with docetaxel. *Ann Oncol*. 2002 Mar;13(3):412-5.

Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 (36) : 5664-71.

Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, Goldhirsch A, Untch M, Mariani G, Baselga J, Kaufmann M, Cameron D, Bell R, Bergh J, Coleman R, Wardley A, Harbeck N, Lopez RI, Mallmann P, Gelmon K, Wilcken N, Wist E, Sánchez Rovira P, Piccart-Gebhart MJ; HERA study team.. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *HERA Study. Lancet* 2007 ; 369 : 29-36

Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M et al. BCIRG 006 : 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients. *Proc SABCS 2006*. Abs 52.

Coudert BP, Arnould L, Moreau L, Chollet P, Weber B, Vanlemmens L, Moluçon C, Tubiana N, Causeret S, Missot JL, Feutray S, Mery-Mignard D, Garnier J, Fumoleau P. Pre-operative systemic (neo-adjuvant) therapy with trastuzumab and docetaxel for HER2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2006 ; 17(3) : 409-14

Coudert BP, Largillier R, Arnould L, Chollet P, Campone M, Coeffic D et al. Multicenter Phase II Trial of Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab, Docetaxel, and Carboplatin for Human Epidermal Growth Factor Receptor-2–Overexpressing Stage II or III Breast Cancer: Results of the GETN(A)-I Trial. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2678-2684.

Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S et al. Phase III Trial Comparing Doxorubicin Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 5381-5387

Martín M, Lluch A, Seguí MA, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, Rodríguez-Lescure A, Grosse R, Calvo L, Fernandez- Chacón C, Roset M, Antón A, Isla D, del Prado PM, Iglesias L, Zaluski J, Arcusa A, López-Vega JM, Muñoz M, Mel JR. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol*. 2006 Aug;17(8):1181-3.

Viens P, Roche H, Kerbrat P et al. Epirubicin in combination with docetaxel as 1st line chemotherapy of metastatic breast cancer ; results of a dose finding and efficacy study. *San Antonio 1997* ; abstract n° 227.

Venturini M, Michelotti P, Papaldo L et al. First-line epirubicin (epi) and Taxotere (TxT) in advanced breast cancer : a phase I study. *Proc. Am soc Clin Oncol* 1998 ; 17 : 179a (Abstr 690).

Trudeau ME, Crump M, Latreille J et al. Escalating doses of docetaxel and epirubicin as first-line therapy for metastatic breast cancer. A phase I study of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998 ; 17 : 178a (Abstr 687).

Paganos G, Mavroudis D, Potamianou A et al. Phase I study of docetaxel and epirubicin in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1998; 9 (suppl 4) : 21 (Abstr 97P).

Kerbrat PO, Viens P, Roche H et al. Docetaxel (D) in combination with epirubicin (E) as first-line chemotherapy (CT) of metastatic breast cancer (MBC) : final results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17 : 151a (Abstr 579).

Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, Bounoux P, Bonnetterre ME, Delozier T, Mayer F, Culine S, Dohoulou N, Bendahmane B. Phase II multicentre randomised study of plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2004 Oct 18;91(8):1466-71.

Chan S. Gemcitabine plus docetaxel (GD) versus capecitabine plus (CD) for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) : results of a European Phase III study. 2005 ASCO Annual Meeting : abstract n° 581

Palmeri S, Vaglica M, Spada S, Filippelli G, Farris A, Palmeri L et al. Weekly docetaxel and gemcitabine as firstline treatment for metastatic breast cancer: results of a multicenter phase II study. *Oncology* 2005; 68(4-6):438-445.

Brandi M, Vici P, Lopez M, Valerio MR, Giotta F, Gebbia N et al. Novel association with gemcitabine and docetaxel as salvage chemotherapy in metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines: results of a multicenter phase II study. *Semin Oncol* 2004; 31(2 Suppl 5):13-19.

Mavroudis D, Malamos N, Polyzos A, Kouroussis C, Christophilakis C, Varthalitis I et al. Front-line chemotherapy with docetaxel and gemcitabine administered every two weeks in patients with metastatic breast cancer: a multicenter phase II study. *Oncology* 2004; 67(3-4):250-256.

Pelegri A, Calvo L, Mayordomo JI, Florian J, Vazquez S, Arcusa A et al. Gemcitabine plus docetaxel administered every other week as first-line treatment of metastatic breast cancer: preliminary results from a phase II trial. *Semin Oncol* 2004; 31(2 Suppl 5):20-24.

Laufman LR, Spiridonidis CH, Pritchard J, Roach R, Zangmeister J, Larrimer N et al. Monthly docetaxel and weekly gemcitabine in metastatic breast cancer: a phase II trial. *Ann Oncol* 2001; 12(9):1259-1264.

Fountzilas G, Nicolaidis C, Bafaloukos D, Kalogera-Fountzila A, Kalofonos H, Samelis G et al. Docetaxel and gemcitabine in anthracycline-resistant advanced breast cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase II study. *Cancer Invest* 2000; 18(6):503-509.

Mavroudis D, Malamos N, Alexopoulos A, Kouroussis C, Agelaki S, Sarra E et al. Salvage chemotherapy in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer patients with docetaxel and gemcitabine: a multicenter phase II trial. *Greek Breast Cancer Cooperative Group. Ann Oncol* 1999; 10(2):211-215.

Référentiel OMIT B PL

Velcade® bortezomib

Création le 22 novembre 2005

Modifications le 6 avril et 11 mai 2006

Modification le 6 septembre 2007

Déclinaison du référentiel sein INCa le 6 10 2008

AMM

- **Myélome multiple** : Velcade est indiqué en monothérapie pour le traitement du Myélome multiple en progression chez des patients ayant eu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà bénéficié ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse
- Posologie : 1.3mg/m² J1 J4 J8 J11 arrêt 10j J12 J21

Situations temporairement acceptables PTT (**digestif, thoracique, sein**) / SMA OMIT B PL (autres organes)

- **Toutes posologies.**
- **Lymphome du manteau** en 2^e ligne (Goy 05 O'Connor 05)
- **Myélome en 1^e ligne**, en association avec la dexaméthasone avant autogreffe chez le sujet de moins de 65 ans (Oakerve 05 Jagannath 05 Harousseau 06)

Situations Non Acceptables SNA (**digestif, thoracique, sein**)

- **Cancer du sein, toutes situations**

Situation Médicale à Justifier SMJ = Situation III du décret CBU : Situations avec insuffisance de données INCa (**digestif, thoracique, sein**)

- **Myélome multiple** : Associations en 1^e et 2^e ligne.
- **Lymphome du manteau** en 1^e ligne
- **Leucémies à plasmocytes**
- **Autres LNH**
- **Autres localisations non citées dans AMM et SMA**

Il est souhaitable que pour l'utilisation du Velcade® dans les situations hors AMM et hors SMA, des échanges prospectifs aient lieu entre les praticiens sur le forum OMIT pour discuter de l'évolution des données scientifiques (vous pouvez joindre la permanence de l'OMIT au 02 41 35 28 68).

De nouvelles données sont nécessaires pour justifier, après consensus, de ces situations

*RECOMMANDATIONS / ARGUMENTAIRES

Situations temporairement acceptables PTT (**digestif, thoracique, sein**) / SMA OMIT B PL (autres organes)

Myélome multiple en 1^e ligne :

Recommandations de l'IFM pour le traitement d'induction avant autogreffe chez les sujets âgés de moins de 65 ans.

Plusieurs études phase II publiées montrent que l'association Velcade/Dexaméthasone donne des taux de RC + TBRP apparemment supérieurs à ceux obtenus par le VAD (Jagannath BJH 2005, Harousseau Haematologica 2006, Rossignol Kos 2007). Dans l'étude Phase II de l'IFM, cette amélioration se traduit par une augmentation des taux de RC + TBRP après une autogreffe (taux comparables à ceux obtenus après deux autogreffes dans les essais IFM 94 et IFM 99).

Les résultats préliminaires de l'essai phase III randomisé IFM 2005-01, confirment ceux des études Phase II. Après VAD le taux de RC est de 7%, le taux de RC + TBRP de 24%. Après Velcade/Dex le taux de RC est de 20%, le taux de RC + TBRP de 47%.

Après première autogreffe, dans le bras VAD le taux de RC en intention de traitement (que l'autogreffe ait été réalisée ou pas) est de 23%, le taux de RC + TBRP est de 38.5%. Dans le bras Velcade/Dex le taux de RC est de 37%, le taux de RC + TBRP est de 64.5%.

En conséquence, et sans attendre les résultats définitifs, il paraît d'ores et déjà logique de remplacer le VAD par l'association Velcade/Dexaméthasone. Le Velcade n'a pas d'AMM en première ligne mais on peut considérer qu'il est de bon usage clinique de l'utiliser dans cette indication compte tenu des études publiées et des résultats préliminaires de l'essai 2005-01.

Situations Non Acceptables SNA (digestif, thoracique, sein)

SNA sein

Aucun essai de phase II / III n'a été effectué dans le cancer du sein.

Un essai de phase II (Yang 2006) a été réalisé sur 12 patientes dans le cancer du sein métastatique ne mettant en évidence aucune réponse objective.

La publication disponible à ce jour montre un taux de réponse insuffisant par rapport aux alternatives thérapeutiques. Par conséquent, l'utilisation du bortezomib n'est pas acceptable actuellement dans le traitement des cancers du sein.

SMA : Situation Médicale Acceptée

SMJ : Situation Médicale à Justifier

Références :

Goy A and al. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23:667-75.

O'Connor OA and al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23:676-84.

Oakerve HE and al : PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. Br J Haematol. 2005 Jun;129(6):755-62

Jagannath S and al : Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. Br J Haematol. 2005 Jun;129(6):776-83.

Harousseau JL : Bortezomib plus dexaméthasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. Haematologica. 2006 Nov;91(11):1498-505. Epub 2006 Oct 17.

Harousseau JL : Velcade/dexaméthasone versus VAD as Induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma : an interim analysis of the IFM 2005-01 randomized multicenter phase III trial. ASH décembre 2006. Oral session 56.

Yang CH, Gonzalez-Angulo AM, Reuben JM et al. Bortezomib (VELCADE) in metastatic breast cancer: pharmacodynamics, biological effects and prediction of clinical benefits. Ann. Oncol. 2006 janv; 10.