



Référentiels de bon usage

hors GHS

Protocoles thérapeutiques hors GHS

Cancers du sein

Août 2008

SOMMAIRE

PREAMBULE	- 3 -
TABLEAU DE SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION DANS LES CANCERS DU SEIN	- 5 -
REFERENTIELS DE BON USAGE	- 7 -
ALIMTA® - PEMETREXED	- 8 -
AVASTIN® - BEVACIZUMAB	- 9 -
BICNU® - CARMUSTINE	- 11 -
BUSILVEX® - BUSULFAN	- 14 -
CAELYX® - CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE SOUS FORME LIPOSOMALE	- 16 -
CAMPTO® - IRINOTECAN	- 18 -
ELOXATINE® ET GÉNÉRIQUES - OXALIPLATINE	- 20 -
ERBITUX® - CETUXIMAB	- 21 -
FARMORUBICINE® - EPIRUBICINE	- 22 -
FASLODEX® - FULVESTRANT	- 24 -
FLUDARA® - FLUDARABINE	- 25 -
GEMZAR® - GEMCITABINE	- 26 -
HERCEPTIN® - TRASTUZUMAB	- 28 -
HYCAMTIN® - TOPOTECAN	- 32 -
MYOCET® - DOXORUBICINE LIPOSOMALE	- 34 -
NAVELBINE® ET GÉNÉRIQUES- VINORELBINE	- 36 -
TAXOL®, PAXENE® ET GÉNÉRIQUES- PACLITAXEL	- 37 -
TAXOTERE® - DOCETAXEL	- 40 -
THEPRUBICINE® - PIRARUBICINE	- 43 -
TOMUDEX® - RALTITREXED	- 44 -
TORISEL® - TEMSIROLIMUS	- 45 -
TRISENOX® - ARSENIC TRIOXYDE	- 46 -
VELCADE® - BORTEZOMIB	- 47 -
ZAVEDOS® - IDARUBICINE	- 48 -
SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNÉES NE PERMET PAS	- 50 -
L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE - ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 06/06/2008	- 50 -
EXPERTS ET GROUPES DE TRAVAIL AYANT PARTICIPÉ À CES TRAVAUX	- 66 -

PREAMBULE

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 à la date du 6 juin 2008. 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.

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

TABLEAU DE SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION DANS LES CANCERS DU SEIN

CANCERS du SEIN	1	2	3
ALIMTA® (pemetrexed)			X
AVASTIN® (bevacizumab) <ul style="list-style-type: none"> - Cancer du sein métastatique, en traitement de première ligne, en association au paclitaxel - Cancer du sein métastatique : <ul style="list-style-type: none"> o en monothérapie d'emblée 	X		X
BICNU® (carmustine)			X
BUSILVEX® (busulfan)			X
CAELYX® (chlorhydrate de doxorubicine liposomale pegylée) <ul style="list-style-type: none"> - En monothérapie, chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté - En association avec le trastuzumab en situation métastatique 	X		X
CAMPTO® (irinotecan)			X
ERBITUX® (cetuximab)			X
FARMORUBICINE® (épirubicine) <ul style="list-style-type: none"> - Carcinomes mammaires - En association avec trastuzumab (Herceptin®) 	X		X
FASLODEX® (fulvestrant) <p>Cancer du sein, localement avancé ou métastatique, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux oestrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-oestrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-oestrogènes.</p>	X		
FLUDARA® (fludarabine)			X
GEMZAR® (gemcitabine) <ul style="list-style-type: none"> - Cancer du sein métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante-néoadjuvante, en association au paclitaxel - En association avec la capécitabine 	X		X
HERCEPTIN® (trastuzumab) <p>HER-2 HIC 3+ et /ou FISH+ HER-2 HIC 1+, HIC 2+ et/ou FISH-</p> <ul style="list-style-type: none"> - En situation métastatique, en monothérapie, ou en association avec le paclitaxel, ou avec le docétaxel, ou avec un inhibiteur de l'aromatase - En traitement adjuvant, pendant 1 an - En situation métastatique, en association avec 	X X X		X

<ul style="list-style-type: none"> paclitaxel hebdomadaire - En situation métastatique, en association avec capecitabine - En association avec les anthracyclines 		X	X
HYCAMTIN® (topotecan)			X
MYOCET® (doxorubicine liposomale) <ul style="list-style-type: none"> - En association au cyclophosphamide, dans le traitement du cancer du sein de la femme en situation métastatique, en première ligne. - En association avec trastuzumab (HERCEPTIN®) 	X		X
NAVELBINE® INJECTABLE (vinorelbine) <ul style="list-style-type: none"> - En situation métastatique (monothérapie & associations avec autres cytotoxiques) - En situation adjuvante 	X		X
PACLITAXEL (TAXOL®, PAXENE® et génériques) <ul style="list-style-type: none"> - Cancer du sein métastatique en monothérapie (toutes les 3 semaines) - Cancer du sein métastatique, toutes les 3 semaines, en association avec doxorubicine, Herceptin® & Gemzar® - Cancer du sein N+, en situation adjuvante (4 AC suivi de 4 Paclitaxel toutes les 3 semaines) - Paclitaxel hebdomadaire dans les cancers du sein en situation métastatique - Paclitaxel hebdomadaire dans les cancers du sein N+ en situation adjuvante 	X X X	X X	
TAXOTERE® (docétaxel) <ul style="list-style-type: none"> - Cancer du sein métastatique monothérapie - Cancer du sein métastatique en association avec doxorubicine, Xeloda® et Herceptin® - Cancer du sein N+, en situation adjuvante ; protocole TAC - Cancers du sein N+, en situation adjuvante protocole 3 FEC 100 suivi de 3 Taxotere® - En situation adjuvante, dans les cancers du sein N-, en association avec doxorubicine et/ou cyclophosphamide : protocole TAC ou TC 	X X X	X X	
THEPRUBICINE® (pirarubicine) <ul style="list-style-type: none"> - Cancers du sein métastatiques et en cas de récurrence locale. 	X		
TOMUDEX® (raltitrexed)			X
TORISEL® (temsirolimus)			X
TRISENOX® (arsenic trioxyde)			X
VELCADE® (bortezomib)			X
ZAVEDOS® (idarubicine)			X

REFERENTIELS DE BON USAGE

Cancers du sein

ALIMTA® - PEMETREXED (Cancers du sein)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : PEMETREXED NOM COMMERCIAL : ALIMTA® LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM LILLY FRANCE	Présentation : Pdr. Inj. 500mg
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Aucune indication réglementaire dans les cancers du sein.

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancers du sein toutes situations.

ARGUMENTAIRES

Situations non acceptables :

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 1^{ère} 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.

Références bibliographiques :

[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.](#)

AVASTIN® - BEVACIZUMAB (Cancers du sein)

	<p style="text-align: center;">DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : BEVACIZUMAB</p> <p style="text-align: center;">NOM COMMERCIAL : AVASTIN®</p> <p style="text-align: center;">LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : ROCHE</p>	<p>Présentation : 25mg/ml, fl 4ml et 16 ml</p>
	<p style="text-align: center;">Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :</p>	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

AVASTIN® est indiqué en traitement de première ligne, chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel*.

** 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.*

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancers du sein métastatiques, en monothérapie d'« emblée ».

ARGUMENTAIRES

Situations non acceptables :

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

Une seule étude 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

Evénements	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.

Références bibliographiques :

[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](#)

BICNU® - CARMUSTINE (Cancers du sein)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE CARMUSTINE NOM COMMERCIAL : BICNU® LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : BRISTOL MYERS SQUIBB	Présentation : 100mg/fl inj
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Aucune indication réglementaire dans les cancers du sein.

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancers du sein toutes situations

ARGUMENTAIRE

Situations non acceptables :

Aucun essai phase II / III ne démontre l'intérêt de cet agent cytotoxique dans le cancer du sein.

Les publications concernent essentiellement son utilisation en combinaison dans des protocoles de chimiothérapie à hautes doses, qui n'est pas un standard.

De plus le rapport bénéfice/risque est défavorable en raison d'une toxicité pulmonaire importante dose-dépendante démontrée (Chastagner et al ; Parish et al ; Cao et al ; Todd et al).

Références bibliographiques :

[Nieto Y, Shpall EJ, Bearman SI, Jones RB. Evaluation of the effect of age on treatment-related mortality and relapse in patients with high-risk primary breast cancer receiving high-dose chemotherapy. Am J Clin Oncol. 2005 Jun;28\(3\):248-54.](#)

[Nieto Y, Vredenburgh JJ, Shpall EJ, Bearman SI, McSweeney PA, Chao N, Rizzieri D, Gasparetto C, Matthes S, Baron AE, Jones RB. Phase II feasibility and pharmacokinetic study of concurrent administration of trastuzumab and high-dose chemotherapy in advanced HER2+ breast cancer. Clin Cancer Res. 2004 Nov 1;10\(21\):7136-43.](#)

[Cheng YC, Rondon G, Yang Y, Smith TL, Gajewski JL, Donato ML, Shpall EJ, Jones R, Hortobagyi GN, Champlin RE, Ueno NT. The use of high-dose cyclophosphamide, carmustine, and thiotepa plus autologous hematopoietic stem cell transplantation as consolidation therapy for high-risk primary breast cancer after primary surgery or neoadjuvant chemotherapy. Biol Blood Marrow Transplant. 2004 Nov;10\(11\):794-804.](#)

[Stuart MJ, Peters WP, Broadwater G, Hussein A, Ross M, Marks LB, Folz RJ, Long GD, Rizzieri D, Chao NJ, Vredenburgh JJ. High-dose chemotherapy and hematopoietic support for patients with high-risk primary breast cancer and involvement of 4 to 9 lymph nodes. Biol Blood Marrow Transplant. 2002;8\(12\):666-73](#)

[Petros WP, Broadwater G, Berry D, Jones RB, Vredenburgh JJ, Gilbert CJ, Gibbs JP, Colvin OM, Peters WP. Association of high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and carmustine pharmacokinetics with survival, toxicity, and dosing weight in patients with primary breast cancer. Clin Cancer Res. 2002 Mar;8\(3\):698-705](#)

[Damon LE, Hu WW, Stockerl-Goldstein KE, Blume KG, Wolf JL, Gold E, Cecchi GR, Irwin D, Glaspy J, Territo J, Miller W, Mason JR, Linker CA. High-dose chemotherapy and hematopoietic stem cell rescue for breast cancer: experience in California. Biol Blood Marrow Transplant. 2000;6\(5\):496-505](#)

[Damon LE, Wolf JL, Rugo HS, Gold E, Zander AR, Cassidy M, Cecchi G, Cohen N, Irwin D, Tracy M, Ries CA, Linker CA. High-dose chemotherapy \(CTM\) for breast cancer. Bone Marrow Transplant. 2000 Aug;26\(3\):257-68.](#)

[Genre D, Viens P, Gravis G, Bertucci F, Cowen D, Novakovitch G, Dermeche S, Chabannon C, Oziel-Taieb S, Camerlo J, Houvenaeghel G, Jacquemier J, Maraninchi D. Outpatient sequential high dose alkylation with stem cell support for patients with advanced breast cancer: a phase I-II study. Anticancer Res. 2000 May-Jun;20\(3B\):2033-40.](#)

[Nieto Y, Cagnoni PJ, Shpall EJ, Xu X, Murphy J, Vredenburgh J, Chao NJ, Bearman SI, Jones RB. A predictive model for relapse in high-risk primary breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplant. Clin Cancer Res. 1999 Nov;5\(11\):3425-31.](#)

[Spiro TP, Gerson SL, Liu L, Majka S, Haaga J, Hoppel CL, Ingalls ST, Pluda JM, Willson JK. O6-benzylguanine: a clinical trial establishing the biochemical modulatory dose in tumor tissue for alkyltransferase-directed DNA repair. Cancer Res. 1999 May 15;59\(10\):2402-10.](#)

[Vredenburgh JJ, Hussein A, Fisher D, Hoffman M, Elkordy M, Rubin P, Gilbert C, Kaye JA, Dykstra K, Loewy J, Peters WP. A randomized trial of recombinant human interleukin-11 following autologous bone marrow transplantation with peripheral blood progenitor cell support in patients with breast cancer. Biol Blood Marrow Transplant. 1998;4\(3\):134-41](#)

[Petros WP, Rabinowitz J, Stuart A, Peters WP. Clinical pharmacology of filgrastim following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. Clin Cancer Res. 1997 May;3\(5\):705-11.](#)

[Purdy MH. Positive selection and ex vivo expansion of hematopoietic progenitors as autografts for high-dose chemotherapy, potential importance in patients with bone metastases. Can J Oncol. 1995 Dec;5 Suppl 1:63-8.](#)
[Saez RA, Slease RB, Selby GB, Strnad C, Epstein RB, Confer DL. Long-term survival after autologous bone marrow transplantation for metastatic breast carcinoma. South Med J. 1995 Mar;88\(3\):320-6.](#)

[Van der Wall E, Beijnen JH, Rodenhuis S. High-dose chemotherapy regimens for solid tumors. Cancer Treat Rev. 1995 Mar;21\(2\):105-32. Review.](#)

[Murray KJ, Nelson DF, Scott C, Fischbach AJ, Porter A, Farnan N, Curran WJ Jr. Quality-adjusted survival analysis of malignant glioma. Patients treated with twice-daily radiation \(RT\) and carmustine: a report of Radiation Therapy Oncology Group \(RTOG\) 83-02. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Feb 1;31\(3\):453-9.](#)

[Mundt AJ, Sibley GS, Williams S, Rubin SJ, Heimann R, Halpern H, Weichselbaum RR. Patterns of failure of complete responders following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for metastatic breast cancer: implications for the use of adjuvant radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994 Aug 30;30\(1\):151-60](#)

[Ogawa M, Mukaiyama T. Treatment strategy to obtain cure for recurrent advanced breast cancer. Gan To Kagaku Ryoho. 1994 Jun;21 Suppl 2:259-63. Review. Japanese.](#)

[Antman K, Ayash L, Elias A, Wheeler C, Schwartz G, Mazanet R, Tepler I, Schnipper LE, Frei E 3rd. High-dose cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin with autologous marrow support in women with measurable advanced breast cancer responding to standard-dose therapy: analysis by age. J Natl Cancer Inst Monogr. 1994;\(16\):91-4](#)

[Jones RB, Matthes S, Shpall EJ, Fisher JH, Stemmer SM, Dufton C, Stephens JK, Bearman SI. Acute lung injury following treatment with high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and carmustine: pharmacodynamic evaluation of carmustine. J Natl Cancer Inst. 1993 Apr 21;85\(8\):640-7](#)

[Antman K, Eder JP, Elias A, Ayash L, Shea TC, Weissman L, Critchlow J, Schryber SM, Begg C, Teicher BA, et al. High-dose thiotepa alone and in combination regimens with bone marrow support. Semin Oncol. 1990 Feb;17\(1 Suppl 3\):33-8](#)

[Peters WP, Shpall EJ, Jones RB, Olsen GA, Bast RC, Gockerman JP, Moore JO. High-dose combination alkylating agents with bone marrow support as initial treatment for metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 1988 Sep;6\(9\):1368-76](#)

[Eder JP, Antman K, Peters W, Henner WD, Elias A, Shea T, Schryber S, Andersen J, Come S, Schnipper L, et al. High-dose combination alkylating agent chemotherapy with autologous bone marrow support for metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 1986 Nov;4\(11\):1592-7](#)

[Stewart DJ, Maroun JA, Young V, Crook AF, Hopkins HS, Yan RC, Richard MT, Hugenholtz H, Belanger R, Heringer R, et al. Feasibility study of combining metronidazole with chemotherapy. J Clin Oncol. 1983 Jan;1\(1\):17-23.](#)

[Ahmann DL. The phase II study: some reflections, particularly concerning disseminated breast cancer. Cancer Chemother Rep 3. 1972 May;3\(1\):29-32.](#)

[Chastagner P, Kalifa C, Doz F, Bouffet E, Gentet JC, Ruchoux MM, Bracard S, Desandes E, Frappaz D; French Society of Pediatric Oncology \(SFOP\). Pilot Study. Outcome of children treated with preradiation chemotherapy for a high-grade glioma: results of a French Society of Pediatric Oncology \(SFOP\) Pilot Study. Pediatr Blood Cancer. 2007 Nov;49\(6\):803-7.](#)

[Parish JM, Muhm JR, Leslie KO. Upper lobe pulmonary fibrosis associated with high-dose chemotherapy containing BCNU for bone marrow transplantation. Mayo Clin Proc. 2003 May;78\(5\):630-4.](#)

[Cao TM, Negrin RS, Stockerl-Goldstein KE, Johnston LJ, Shizuru JA, Taylor TL, Rizk NW, Wong RM, Blume KG, Hu WW. Pulmonary toxicity syndrome in breast cancer patients undergoing BCNU-containing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2000;6\(4\):387-94.](#)

[Todd NW, Peters WP, Ost AH, Roggli VL, Piantadosi CA. Pulmonary drug toxicity in patients with primary breast cancer treated with high-dose combination chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. Am Rev Respir Dis. 1993 May;147\(5\):1264-70.](#)

BUSILVEX® - BUSULFAN (Cancers du sein)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE BUSULFAN NOM COMMERCIAL : BUSILVEX® LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : PIERRE FABRE	Présentation : 6mg/ml, amp 10ml
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Aucune indication réglementaire dans les cancers du sein.

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancers du sein toutes situations

ARGUMENTAIRE

Situations non acceptables :

Aucun essai phase II / III ne démontre l'intérêt de l'agent cytotoxique dans le cancer du sein.

Les publications concernent essentiellement son utilisation en combinaison dans des protocoles de chimiothérapie à hautes doses, qui n'est pas un standard.

De plus le rapport bénéfice/risque est défavorable en raison d'une toxicité pulmonaire importante démontrée (Brockstein et al ; Izaki et al).

Références bibliographiques :

[Bensinger WI, Buckner CD, Lilleby K, Holmberg L, Storb R, Slattery JT, Nieto Y, Vredenburgh JJ, Shpall EJ, Bearman SI, McSweeney PA, Chao N, Rizzieri D, Gasparetto C, Matthes S, Baron AE, Jones RB. Dose escalation of busulfan with pentoxifylline and ciprofloxacin in patients with breast cancer undergoing autologous transplants. *Oncology*. 2004;67\(5-6\):368-75.](#)

[Olivieri A, Capelli D, Montanari M, Brunori M, Massidda D, Poloni A, Lucesole M, Centurioni R, Candela M, Masia MC, Tonnini C, Leoni P. Very low toxicity and good quality of life in 48 elderly patients autotransplanted for hematological malignancies: a single center experience. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Jun;27\(11\):1189-95](#)

[Gutierrez-Delgado F, Holmberg LA, Hooper H, Appelbaum FR, Livingston RB, Maziarz RT, Weiden P, Rivkin S, Montgomery P, Kawahara K, Bensinger W. High-dose busulfan, melphalan and thiotepa as consolidation for non-inflammatory high-risk breast cancer. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Jul;26\(1\):51-9](#)

[Fields KK, Eifenbein GJ, Perkins JB, Ballester OF, Goldstein SC, Heimenz JW, Saez RA, Sullivan DM, Partyka JS, Kronish LA. Defining the role of novel high-dose chemotherapy regimens for the treatment of high-risk breast cancer. Semin Oncol. 1998 Apr;25\(2 Suppl 4\):1-6; discussion 45-8](#)

[Bensinger WI, Schiffman KS, Holmberg L, Appelbaum FR, Maziarz R, Montgomery P, Ellis E, Rivkin S, Weiden P, Lilleby K, Rowley S, Petersdorf S, Klarnet JP, Nichols W, Hertler A, McCroskey R, Weaver CH, Buckner CD. High-dose busulfan, melphalan, thiotepa and peripheral blood stem cell infusion for the treatment of metastatic breast cancer. Bone Marrow Transplant. 1997 Jun;19\(12\):1183-9](#)

[Ming-Yang Lee, Tzeon-Jye Chiou, Li-Yuan Bai et al.: Intravenous Busulfan as preparative regimen in pediatric patients receiving hematopoietic Stem Cell transplantation: The preliminary experience in Taiwan. J. Chin Med Assoc 2004 ; 67 : 117-122](#)

Wall DA, Chan KW, Nieder M. et al.: Phase II trial of Intravenous busulfan (Busulfex®) with Cyclophosphamide in pediatric allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) : pharmacokinetics, toxicity & efficacy. (A pediatric Blod & Marrow Transplant consurtium study). Blood, 2000; 96 : 480.

[Tran H, Madden T, Petropoulos D et al. : Individualizing high-dose oral busulfan : prospective dose adjustment in a pediatric population undergoing allogeneic stem cell transplantation for advanced hematologic malignancies. Bone Marrow transplant : 2000 ; 26 : 463-70](#)

[Brockstein BE, Smiley C, Al-Sadir J, Williams SF. Cardiac and pulmonary toxicity in patients undergoing high-dose chemotherapy for lymphoma and breast cancer: prognostic factors. Bone Marrow Transplant. 2000 Apr;25\(8\):885-94.](#)

[Izaki S, Goto H, Okuda K, Matsuda M, Watanabe Y, Fujioka K, Hanzawa N, Sumita H, Takahashi H, Goto S, Kai S, Sekiguchi H, Funabiki T, Sasaki H, Ikuta K, Yokota S. Long-term follow-up of busulfan, etoposide, and nimustine hydrochloride \(ACNU\) or melphalan as conditioning regimens for childhood acute leukemia and lymphoma. Int J Hematol. 2007 Oct;86\(3\):253-60.](#)

**CAELYX® - CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE SOUS FORME LIPOSOMALE PEGYLÉE
(Cancers du sein)**

	<p>DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE SOUS FORME LIPOSOMALE PEGYLEE</p> <p>NOM COMMERCIAL : CAELYX®</p> <p>LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : SCHERING PLOUGH</p>	<p>Présentations : 2mg/ml, fl 10ml et 25ml</p>
	<p>Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :</p>	

I. AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

CAELYX® est indiqué en monothérapie, chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique avec un risque cardiaque augmenté.

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- 1. Cancers du sein métastatiques, en association avec le trastuzumab.**
- 2. Cancers du sein métastatiques, en association avec les taxanes**

ARGUMENTAIRES

Situations non acceptables :

Cancers du sein métastatiques, en association avec le trastuzumab :

Aucune publication disponible à ce jour ne permet de démontrer une meilleure tolérance cardiaque de cette anthracycline liposomale associée au trastuzumab qu'avec une anthracycline non liposomale.

Cancers du sein métastatiques, en association avec les taxanes :

L'association de Caelyx® avec les taxanes ne peut être envisagée actuellement en raison des toxicités cutané-muqueuses cumulées, particulièrement avec les schémas fractionnés (Bourgeois et al).

Dans l'étude d'Alexopoulos, le docétaxel (75 mg/m², J2) associé au Caelyx® (30 mg/m², J1) est administré toutes les 3 semaines chez 44 patientes en première ligne de cancer du sein métastatique. Le taux de réponse est de 64,3% dont 14,3% de réponse complète. Les toxicités sévères grade 3-4 rapportées sont modestes (neutropénie 18,4%, aplasie fébrile

9%, syndrome main-pied 9%). Les doses ont été réduites chez 16% des patientes et seulement 2 patientes ont arrêté le traitement pour toxicité.

Dans l'étude de Vorobiof, le Caelyx® (30 mg/m², J1) est associé au paclitaxel (175 mg/m², J1) toutes les 3 semaines en 1ère ligne de chimiothérapie en situation métastatique chez 34 patientes. Le taux de réponse rapporté est de 73% dont 21% de réponse complète. Deux patientes sont décédées de toxicité (insuffisance hépato-rénale et aplasie fébrile).

Références bibliographiques :

[Bourgeois H, Ferru A, Lortholary A et al. Phase I-II study of pegylated liposomal doxorubicin combined with weekly paclitaxel as first-line treatment in patients with metastatic breast cancer. Am J Clin Oncol. 2006 Jun;29\(3\):267-75](#)

[Morabito A, Gattuso D, Stani SC et al. Safety and activity of the combination of pegylated liposomal doxorubicin and weekly docetaxel in advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2004 Aug;86\(3\):249-57](#)

[Alexopoulos A, Karamouzis MV, Stavrinides H et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin \(Caelyx\) and docetaxel as first-line treatment in metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2004 Jun;15\(6\):891-5](#)

[Vorobiof DA, Rapoport BL, Chasen MR. et al. First line therapy with paclitaxel \(Taxol\) and pegylated liposomal doxorubicin \(Caelyx\) in patients with metastatic breast cancer: a multicentre phase II study. , Breast. 2004 Jun;13 \(3\):219-26](#)

CAMPTO® - IRINOTECAN (Cancers du sein)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : IRINOTECAN NOM COMMERCIAL : CAMPTO LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM PFIZER	Présentations : 100 mg/5 ml sol. inj. 40 mg/2 ml sol.inj.
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Aucune indication réglementaire dans les cancers du sein.

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancers du sein toutes situations.

ARGUMENTAIRE

Situations non acceptables :

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% [1]. Une seule étude montre un taux de réponse significatif dans cette population [2]. Les autres publications concernent des cas isolés non significatifs [3-5] et une utilisation en combinaison dans des protocoles de chimiothérapie [6-8].

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.

Références bibliographiques :

- 1- [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.](#)
- 2- [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.](#)
- 3- [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.](#)

[4- 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.](#)




[5- 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.](#)

[6- 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.](#)

[7- 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.](#)

[8- 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.](#)

ELOXATINE® ET GENERIQUES - OXALIPLATINE (Cancers du sein)

 <p>INSTITUT NATIONAL DU CANCER</p>	<p>DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE OXALIPLATINE</p> <p>NOM COMMERCIAL : ELOXATINE®</p> <p>LABORATOIRES EXPLOITANTS OU TITULAIRES DE L'AMM : ELOXATINE® : SANOFI-AVENTIS, GENERIQUES : DAKOTA PHARM, EBWE PHARMA FRANCE SAS, MAYNE PHARMA FRANCE, MEDAC GMBH, MERCK GENERIQUES, RATIOPHARM, SANOFI WINTHROP INDUSTRY</p>	<p>Présentations : 5 mg, sol. pour perf, flacons de 10 ml ou 20 ml.</p>
 <p>afssaps Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé</p>	<p>Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :</p>	 <p>HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ</p>

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Aucune indication réglementaire dans les cancers du sein.

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Sans objet.

ERBITUX® - CETUXIMAB (Cancers du sein)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE CETUXIMAB NOM COMMERCIAL : ERBITUX® LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : MERCK LIPHA SANTE	Présentation : fl 5mg/ml
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Aucune indication réglementaire dans les cancers du sein.

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancers du sein toutes situations.

ARGUMENTAIRE

Situations non acceptables :

Il n'existe qu'une seule étude de phase II, 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.

Références bibliographiques :

[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.](#)

FARMORUBICINE® - EPIRUBICINE (Cancers du sein)

	<p>DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE EPIRUBICINE</p> <p>NOM COMMERCIAL : FARMORUBICINE®</p> <p>LABORATOIRES EXPLOITANTS OU TITULAIRES DE L'AMM : FARMORUBICINE : PFIZER ; GÉNERIQUES : DAKOTA PHARM, EBWE PHARMA FRANCE SAS, INTSEL CHIMOS MARSING FRANCE, MAYNE PHARMA FRANCE, MERCK GÉNERIQUES, PANPHARMA SA, RATIOPHARM, SANDOZ FRANCE, TEVA CLASSICS</p>	<p>Présentations : 10 mg ; 10 mg/5ml ; 20 mg ; 20 mg/10 ml ; 50 mg ; 50 mg/25 ml ; 150 mg ; 200 mg/100ml sol. inj. pour perfusion.</p>
	<p>Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :</p>	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Carcinomes mammaires

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancers du sein, en association avec trastuzumab (HERCEPTIN®).

ARGUMENTAIRE

Situations non acceptables :

Cancers du sein en association avec trastuzumab (HERCEPTIN®) :

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 [1] et mentionnée également dans différentes revues générales [2,3,4],
- 2/ de l'absence de résultats récents, convaincants permettant de conclure que l'association d'Herceptin® et anthracyclines (y compris celles réputées moins cardiotoxiques comme l'épirubicine et les anthracyclines liposomales) n'est pas cardiotoxique.

Références bibliographiques :

[1. 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](#)

[2. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. Drug Saf. 2008;31\(6\):459-67.](#)

[3. 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.](#)

[4. 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. \[Epub ahead of print\].](#)

FASLODEX® - FULVESTRANT (Cancers du sein)

	<p>DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE FULVESTRANT</p> <p>NOM COMMERCIAL : FASLODEX®</p> <p>LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : ASTRA ZENECA</p>	<p>Présentation : sol.inj. 250 mg/5ml</p>
	<p>Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :</p>	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux oestrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-oestrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-oestrogènes.




II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Sans objet.

FLUDARA® - FLUDARABINE (Cancers du sein)

	<p>DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE FLUDARABINE</p> <p>NOM COMMERCIAL : FLUDARA® (FORME INJECTABLE ET FORME ORALE)</p> <p>LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : BAYER SANTE</p>	<p>Présentations : cpr 10mg et sol inj 50mg</p>
	<p>Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :</p>	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Aucune indication réglementaire dans les cancers du sein.

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancers du sein toutes situations.

ARGUMENTAIRE

Situations non acceptables :

Seuls deux essais de phase II ont été publiés en 1986 [1] et 1988 [2] montrant pour le premier, chez des patientes pré-traitées, un taux de réponse inférieur à 10%.

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

Références bibliographiques :

[1- Mittelman A, Ashikari R, Ahmed T, Savona S, Arnold P, Arlin Z. Phase II trial of fludarabine phosphate \(F-Ara-AMP\) in patients with advanced breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1988; 22\(1\):63-64.](#)

[2- Carpenter JT, Vogel CL, Wang G, Raney M. Phase II evaluation of fludarabine in patients with metastatic breast cancer: a Southeastern Cancer Study Group trial. Cancer Treat Rep 1986; 70\(10\):1235-1236](#)

GEMZAR® - GEMCITABINE (Cancers du sein)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : GEMCITABINE NOM COMMERCIAL : GEMZAR® LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : LILLY FRANCE	Présentations : 200mg et 1000mg lyophilisat pour usage parentéral.
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

La gemcitabine est indiquée dans le traitement des patientes atteintes de 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.

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancer du sein en association à la capecitabine.

ARGUMENTAIRES

Situations non acceptables :

Cancers du sein, en association à la capecitabine

Il n'existe que des études de phase II uniquement. 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.

Références bibliographiques :

[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.](#)

[Giannessi PG et al. Gemcitabine in combination with capecitabine in metastatic breast carcinoma : A phase I-II study. 2005; ASCO Annual Meeting.](#)

HERCEPTIN® – TRASTUZUMAB (Cancers du sein)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : TRASTUZUMAB NOM COMMERCIAL : HERCEPTIN® LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : ROCHE	Présentations : fl. 150mg sol. à diluer pour perf.
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

1/Cancer du sein métastatique

Herceptin® est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER2 :

a) en monothérapie, chez les patientes déjà pré-traitées par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et une taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patientes. Les patientes répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.

b) en association avec le paclitaxel, chez les patientes non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.

c) en association avec le docétaxel, chez les patientes non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

d) en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.

2/ Cancer du Sein en situation adjuvante

Herceptin® est indiqué en traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2, après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée).

Herceptin® ne doit être utilisé que chez les patientes dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée (voir 4.4 et 5.1).

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- **Cancers du sein en situation métastatique, en association avec paclitaxel hebdomadaire.**
- **Cancers du sein en situation métastatique, en association avec capécitabine.**

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- **Cancer du sein avec statut HER-2 HIC1+, HIC2+ et/ou FISH-.**
- **Association avec les anthracyclines en situation métastatique, néo-adjuvante et adjuvante.**

ARGUMENTAIRES

Situations temporairement acceptables

- **Cancers du sein en situation métastatique, en association avec paclitaxel hebdomadaire.**
- **Cancers du sein en situation métastatiques, en association avec capécitabine.**

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.

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/m ² hebdomadaire + trastuzumab hebdomadaire.	95	57	7	-	-
Fountzilas 2001 (2)	Paclitaxel 90 mg/m ² hebdomadaire + trastuzumab hebdomadaire.	34	62	11,6	9	-
Xu 2006 (3)	Capécitabine 1250 mg/m ² , 2 fois/J, jours 1-14, q 3 s + trastuzumab hebdomadaire.	43	63	-	-	-
Von Minckwitz 2008 (4)	Capécitabine 2500 mg/m ² , jour 1-14, q21, monothérapie	78	27		5.6 (24 semaines)	20.4
	Versus : Capécitabine 2500 mg/m ² , jours 1-14, q 21jours + trastuzumab 6 mg/kg, q 21jours	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 3 S	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	

Références bibliographiques :

1. [Seidman AD, Fournier 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](#)
2. [Fountzilas G, Tsavdaridis 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](#)

3. [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](#)
4. [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 \(May 20 suppl; abstr 1025\)](#)
5. [Wardley A, Antón-Torres A, Pivot X, Morales-Vasquez F, Zetina L, Dias Gauí 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 \(Suppl1\): Abstract 309](#)

Situations non acceptables

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 (6) et mentionnée également dans différentes revues générales (7, 8, 9)

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.

Références bibliographiques :

6. [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](#)
7. [Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. Drug Saf. 2008;31\(6\):459-67](#)
8. [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.](#)
9. [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. \[Epub ahead of print\].](#)

HYCANTIN® - TOPOTECAN (Cancers du sein)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : TOPOTECAN NOM COMMERCIAL : HYCANTIN® LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : GLAXOSMITHKLINE	Présentations : 1 mg pdr inj 4 mg pdr inj
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION SUR LE MARCHÉ (AMM)

Aucune indication réglementaire dans les cancers du sein.

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancers du sein toutes situations

ARGUMENTAIRE

Situations non acceptables

Aucun essai de phase II / III ne démontre l'intérêt du médicament dans le cancer du sein. Les quelques phases II disponibles, notamment la plus récente (étude de Wolff et al), montrent des résultats décevants, avec notamment un taux de réponse de 6%.

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

Références bibliographiques :

[Wolff AC, O'Neill A, Kennedy MJ, Stewart JA, Gradishar WJ, Lord RS 3rd, Davidson NE, Wood WC. Single-agent topotecan as first-line chemotherapy in women with metastatic breast cancer: final results of eastern cooperative oncology group trial E8193. Clin Breast Cancer. 2005 Oct;6\(4\):334-9.](#)

[Oberhoff C, Kieback DG, Wurstlein R, Deertz H, Sehoul J, van Soest C, Hilfrich J, Mesroglu M, von Minckwitz G, Staab HJ, Schindler AE. Topotecan chemotherapy in patients with breast cancer and brain metastases: results of a pilot study. Onkologie. 2001 Jun;24\(3\):256-60](#)

[Levine EG, Cirincione CT, Szatrowski TP, Canellos G, Norton L, Henderson IC. Phase II trial of topotecan in advanced breast cancer: a Cancer and Leukemia Group B study. Am J Clin Oncol. 1999 Jun;22\(3\):218-22.](#)
[Gerrits CJ, Burris H, Schellens JH, Planting AS, van den Burg ME, Rodriguez GI, van Beurden V, Loos WJ, Hudson I, Fields S, Verweij J, von Hoff DD.](#)

[Five days of oral topotecan \(Hycamtin\), a phase I and pharmacological study in adult patients with solid tumours. Eur J Cancer. 1998 Jun;34\(7\):1030-5.](#)

[Fleming GF, Kugler JW, Hoffman PC, Ansari R, Bitran JD, Klepsch A, Malone D, Fasanmade AA, Ratain MJ, Vokes EE.](#)

[Phase II trial of paclitaxel and topotecan with granulocyte colony-stimulating factor support in stage IV breast cancer.](#)




[J Clin Oncol. 1998 Jun;16\(6\):2032-7.](#)

[Mainwaring PN, Nicolson MC, Hickish T, Penson R, Joel S, Slevin M, Smith IE.](#)

[Continuous infusional topotecan in advanced breast and non-small-cell lung cancer: no evidence of increased efficacy.](#)

[Br J Cancer. 1997;76\(12\):1636-9.](#)

MYOCET® - DOXORUBICINE LIPOSOMALE (Cancers du sein)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : DOXORUBICINE LIPOSOMALE NOM COMMERCIAL : MYOCET® LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : CEPHALON EUROPE	Présentation : 50 mg, poudre à diluer pour dispersion liposomale pour perfusion.
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Cancer du sein métastatique, en première ligne, en association avec le cyclophosphamide.

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancers du sein, en association avec trastuzumab (HERCEPTIN®).

ARGUMENTAIRE

Situations non acceptables :

Cancers du sein, en association avec trastuzumab (HERCEPTIN®).

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 [1] et mentionnée également dans différentes revues générales [2,3,4]
- 2/ de l'absence de résultats récents, convaincants permettant de conclure que l'association d'Herceptin® et anthracyclines (y compris celles réputées moins cardiotoxiques comme l'epirubicine et les anthracyclines liposomales) n'est pas cardiotoxique.

Références Bibliographiques :

- [1. 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](#)
- [2. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. Drug Saf. 2008;31\(6\):459-67.](#)
- [3. 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.](#)

[4. 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. \[Epub ahead of print\].](#)

NAVELBINE® ET GENERIQUES- VINOURELBINE (Cancers du sein)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : VINOURELBINE NOM COMMERCIAL : NAVELBINE® Parentérale Intraveineuse ou orale LABORATOIRES EXPLOITANTS OU TITULAIRES DE L'AMM : NAVELBINE® : PIERRE FABRE ; GENERIQUES VINOURELBINE : NORDIC PHARMA FRANCE, TEVA CLASSICS	Présentation : Per os : 20 mg, 30 mg Inj : 10 mg/1 ml ; 50 mg/ 5 ml
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Cancer du sein métastatique.

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Vinorelbine injectable : cancers du sein en situation adjuvante

ARGUMENTAIRE

Situations non acceptables :

En adjuvant, deux études publiées ont été retrouvées. La première de petite taille (n = 54) montre que la vinorelbine injectable est utilisée dans les 2 bras de l'essai, ce qui ne permet pas de conclure quant à son efficacité [1]. Dans la seconde portant sur 232 patientes surexprimant HER2, la vinorelbine injectable a été moins efficace que le docetaxel [2]. Par conséquent, l'utilisation de la vinorelbine injectable en traitement adjuvant des cancers du sein n'est pas acceptable actuellement.




Références bibliographiques :

1- Elling D, Eggemann H, Kummel S, Breitbart P, Kohls A, Morack G et al. Adjuvant treatment of breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes: vinorelbine plus epirubicin; vinorelbine plus epirubicin sequential followed up by paclitaxel; epirubicin plus cyclophosphamide; epirubicin plus cyclophosphamide sequential followed up by paclitaxel. A phase II study. *Breast* 2003; 12(3):208-211.

2- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(8):809-820.

3- Chua S, Smith IE, A'Hern RP, Coombes GA, Hickish TF, Robinson AC et al. Neoadjuvant vinorelbine/epirubicin (VE) versus standard adriamycin/cyclophosphamide (AC) in operable breast cancer: analysis of response and tolerability in a randomised phase III trial (TOPIC 2). *Ann Oncol* 2005; 16(9):1435-1441.

TAXOL®, PAXENE® ET GENERIQUES- PACLITAXEL (Cancers du sein)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE: PACLITAXEL NOM COMMERCIAL : TAXOL®, PAXENE®, PACLITAXEL® LABORATOIRES EXPLOITANTS OU TITULAIRES DE L'AMM : TAXOL® : BRISTOL MYERS SQUIBB ; PAXENE® : NORTON HEALTHCARE LIMITED ; GENERIQUES PACLITAXEL : DAKOTA PHARM, EBEWE PHARMA FRANCE SAS, MERCK GENERIQUES, RATIOPHARM, SANDOZ FRANCE, TEVA CLASSICS	Présentations : 6 mg/ml solution à diluer pour perfusion.
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Cancer du sein métastatique en monothérapie (toutes les 3 semaines) pour les patientes en échec ou non candidates au traitement classique à base d'antracyclines.

Cancer du sein métastatique en association avec la doxorubicine, le trastuzumab et la gemcitabine.

Cancer du sein en situation adjuvante N+ (4 AC suivi de 4 Paclitaxel).

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

1. Paclitaxel hebdomadaire dans les cancers du sein en situation métastatique.

2. Paclitaxel hebdomadaire, dans les cancers du sein N+ en situation adjuvante.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Sans objet.

ARGUMENTAIRES

Situations acceptables temporairement :

1. 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 aiguës.

2. 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.

Références bibliographiques :

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

[Wist 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, Pusztai 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.](#)

TAXOTERE® - DOCETAXEL (Cancers du sein)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE: DOCÉTAXEL NOM COMMERCIAL : TAXOTERE® LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : SANOFI-AVENTIS	Présentation : 20 mg , sol. à diluer et sovant pour perf. 80 mg, sol. à diluer et sovant pour perf.
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

1. Taxotere® (docétaxel) en **association à la doxorubicine et au cyclophosphamide** est indiqué dans le traitement **adjuvant** du cancer du sein opérable, chez des patientes présentant un envahissement ganglionnaire.
2. Taxotere® (docétaxel) en **association à la doxorubicine** est indiqué dans le traitement du cancer du sein **localement avancé ou métastatique** chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection.
3. Taxotere® (docétaxel) est indiqué **en monothérapie** dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein **localement avancé ou métastatique après échec** d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant.
4. Taxotere® (docétaxel) **en association au trastuzumab** est indiqué dans le traitement du cancer du sein **métastatique avec surexpression tumorale de HER2**, chez les patientes **non prétraitées** par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
5. Taxotere® (docétaxel) **en association à la capécitabine** est indiqué dans le traitement du cancer du sein **localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline**.

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

1. En situation adjuvante, dans les cancers du sein N+ (3 FEC 100 suivis de 3 Taxotere® (docétaxel)).
2. En situation adjuvante, dans les cancers du sein N-, protocole TAC ou TC.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Sans objet.

ARGUMENTAIRES

Situations temporairement acceptables (PTT) :

Auteur principal +année	Type d'étude Nombre de patientes	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	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%

1. 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.

Références bibliographiques :

[Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docétaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients : the FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol 2006 ; 24 \(36\) : 5664-71.](#)

2. 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 [1-2]. 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 [3-4] ainsi que les essais en situation adjuvante [2] 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) [5]. 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 [6].

Références bibliographiques :

1- 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

2- 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.](#)

3- Coudert BP, Arnould L, Moreau L, Chollet P, Weber B, Vanlemmens L, Moluçon C, Tubiana N, Causeret S, Misset 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

4- 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\(A\)-1 Trial. J Clin Oncol](#) 2007 ; 25 : 2678-2684.

5- 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

6- Martin M, Lluch A, Seguí MA, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, Rodríguez-Lescure A, Grosse R, Calvo L, Fernández-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.

THEPRUBICINE® - PIRARUBICINE (Cancers du sein)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE: PIRARUBICINE NOM COMMERCIAL : THEPRUBICINE® LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : SANOFI AVENTIS	Présentation : Lyophilisat, sol pour usage parentéral : 50 mg/25 ml
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Cancers du sein métastatiques et en cas de récurrence locale.



II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Sans objet.

TOMUDEX® - RALTITREXED (Cancers du sein)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE: RALTITREXED NOM COMMERCIAL : TOMUDEX® LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : HOSPIRA	Présentation : 2 mg, poudre pour solution pour perfusion.
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Aucune indication réglementaire dans les cancers du sein.

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancers du sein, toutes situations

ARGUMENTAIRE

Situations non acceptables :

Un seul essai de phase II a été réalisé dans le cancer du sein avancé hormono-résistant sur 46 patientes en 1996 avec un taux de réponse de 26%. Aucun essai de phase II/III n'a été conduit ensuite avec une étude précise du profil de toxicité.

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

Références bibliographiques :

[Smith I, Jones A, Spielmann M et al. A phase II study in advanced breast cancer: ZD1694 \(Tomudex\) a novel direct et specific thymidylate synthase inhibitor. Br J cancer. 1996 aug 74; 3: 479-81.](#)

[Ferrero JM, Chamorey E, Magne N et al. The raltitrexed-vinorelbine combination: a phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic trial in advanced breast cancer. Cancer Chemother pharmacol. 2002 dec; 50: 3: 459-464.](#)

TORISEL® - TEMSIROLIMUS (Cancers du sein)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE: TEMSIROLIMUS NOM COMMERCIAL : TORISEL® LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE	Présentation : 25 mg/ml, sol. à diluer et diluant pour perfusion.
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Aucune indication réglementaire dans les cancers du sein.

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancers du sein, toutes situations

ARGUMENTAIRE

Situations non acceptables :

Un seul essai de phase II a été réalisé, en utilisant deux doses de temsirolimus par voie intraveineuse, afin d'évaluer l'efficacité, la tolérance et le profil pharmacocinétique de cette molécule chez 109 patientes présentant un cancer du sein localement avancé ou métastatique et ayant déjà eu un traitement par chimiothérapie. Il s'agit d'une étude randomisée avec deux groupes de patientes recevant soit 75 mg de temsirolimus soit 250 mg de temsirolimus, toutes les semaines. Les résultats ont montré un taux de réponse objective assez faible de 9.2%.

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

Références bibliographiques :

[Chan S, Scheulen ME, Johnston S, Mross K, Cardoso F, Dittrich C, Eiermann W, Hess D, Morant R, Semiglazov V, Borner M, Salzberg M, Ostapenko V, Illiger HJ, Behringer D, Bardy-Bouxin N, Boni J, Kong S, Cincotta M, Moore L. Phase II study of temsirolimus \(CCI-779\), a novel inhibitor of mTOR, in heavily pretreated patients with locally advanced or metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2005 Aug 10;23\(23\):5314-22. Epub 2005 Jun 13.](#)

TRISENOX® - ARSENIC TRIOXYDE (Cancers du sein)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE: ARSENIC TRIOXYDE NOM COMMERCIAL : TRISENOX® LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : CEPHALON EUROPE	Présentation : 1 mg/ml sol. à diluer pour perf.
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Aucune indication réglementaire dans les cancers du sein.

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancers du sein, toutes situations.

ARGUMENTAIRE

Situations non acceptables :

Aucun essai de phase II/III n'a été effectué dans le cancer du sein.



Un seul essai pilote réalisé sur 7 patientes en association avec la radiothérapie sur les lésions infiltrantes de la peau dans le cancer du sein métastatique a montré la faisabilité de cette association.

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

Références bibliographiques :

[Lai YL, Chang HH, Huang MJ. Combined effect of topical arsenic trioxide and radiation therapy on skin-infiltrating lesions of breast cancer-a pilot study. Anticancer Drugs. 2003; nov; 14\(10\): 825-828.](#)

VELCADE® - BORTEZOMIB (Cancers du sein)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE: BORTEZOMIB NOM COMMERCIAL : VELCADE® LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : JANSSEN- CILAG	Présentation : 3.5 mg poudre pour sol.inj.
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Aucune indication réglementaire dans les cancers du sein.

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancers du sein, toutes situations.

ARGUMENTAIRE

Situations non acceptables :

Aucun essai de phase II / III n'a été effectué dans le cancer du sein.

Un essai de phase II 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.

Références bibliographiques :

[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.](#)

ZAVEDOS® - IDARUBICINE (Cancers du sein)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE: IDARUBICINE NOM COMMERCIAL : ZAVEDOS® INJECTABLE ET ORALE LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : PFIZER	Présentation : Gélule : 5 mg, 10 mg, 25 mg Lyophilisat pour sol. inj : 5 mg, 10 mg
	Version : 1 Date : août 2008 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Aucune indication réglementaire dans les cancers du sein.

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Sans objet.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancers du sein, toutes situations.

ARGUMENTAIRE

Situations non acceptables :

Aucun essai de phase II / III ne démontre l'intérêt du médicament dans le cancer du sein. Les données disponibles restent au niveau de phases II orales décevantes en termes d'efficacité, une toxicité inacceptable ayant été, de plus, mise en évidence chez la personne âgée (Freyer et al).

Les publications disponibles à ce jour montrent un taux de réponse insuffisant par rapport aux alternatives thérapeutiques et une toxicité importante chez les sujets âgés. Par conséquent, l'utilisation de l'idarubicine n'est pas acceptable actuellement dans le traitement des cancers du sein.

Références bibliographiques :

[Tong DK, Cheng CW, Ching Chan S, Ngor Wong L, Chow LW. Phase II study of an 'all-oral' regimen of capecitabine, idarubicin and cyclophosphamide for metastatic breast cancer--safety, efficacy and quality of life. Oncology. 2005;68\(4-6\):520-5. Epub 2005 Jul 20.](#)

[Freyer G, Lortholary A, Delcambre C, Delozier T, Piot G, Genin F, Pujade-Lauraine E; Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. Unexpected toxicities in elderly patients treated with oral idarubicin in metastatic breast cancer: the GINECO experience. Clin Oncol \(R Coll Radiol\). 2004 Feb;16\(1\):17-23.](#)

[Leonard RC, Cameron DA, Anderson A, Ostrowski J, Howell A. Idarubicin and cyclophosphamide--an active oral chemotherapy regimen for advanced breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2000 Jan;33\(1\):61-6.](#)

[Cilenti G, Tozzi L, Suriano A, Tartarone A, Lelli G. Phase I - II study of oral idarubicin, tegafur and levo-folinate in patients with pretreated advanced breast cancer. J Chemother. 1999 Oct;11\(5\):402-6.](#)

[Barnadas A, Mendiola C, Casado A, Villar A, Jimeno J, Clerique M, Rosell R, Diaz-Rubio E, Cortes-Funes H, Garcia de Paredes M. Combination of oral idarubicin and prednimustine in advanced breast cancer: a phase II study. Eur J Cancer. 1997 Feb;33\(2\):312-5.](#)

**SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNEES NE PERMET PAS
L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICIE/RISQUE - ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU
06/06/2008**

Bevacizumab - AVASTIN® (Cancers du sein)

- Cancers du sein métastatique en association :

- 1) à la capecitabine
- 2) au docetaxel, en 1^{ère} ligne de chimiothérapie.

Les résultats de deux études sont disponibles en situation métastatique

- 1) **Bevacizumab + capecitabine vs capecitabine, en métastatique 2^{ème} & 3^{ème} ligne [1] :**

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%

2) Une étude de phase III évaluant l'association bevacizumab-docétaxel en première ligne de traitement dans les cancers du sein métastatiques [2] :

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 1^{ère} 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

Références bibliographiques :

1. 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

2. 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.

Chlorhydrate de doxorubicine sous forme liposomale pégylée - CAELYX® (Cancers du sein)

Cancers du sein métastatiques, en association avec la gemcitabine (GEMZAR®) :

Deux études phase II, incluant respectivement 50 et 49 patientes, 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 pré-traitées 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.

Auteur principal+ année	Type d'étude Nombre de patientes	Schéma thérapeutique	Réponse objective	Durée médiane des réponses	Temps jusqu'à progression	Survie globale médiane
Fabi et al. 2006	Phase II N= 50 Prétraitées	Caelyx® 25mg/m ² J1 + gemcitabine 800mg/m ² J1 et J8 q3S	47,8%	7 mois	7 mois	Survie à 1 an : 79,4%
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	52% [37 ; 67]	5,6 mois	4.5 mois	16,1 mois

Cancer du sein métastatiques, en association avec la vinorelbine (NAVELBINE®) :

Deux études phase II ont associé Caelyx® et Navelbine® chez les patientes métastatiques. Dans l'étude d'Ardavanis et al [3], la combinaison de Caelyx® (40mg/m², J1) et de Navelbine® (25 mg/m², J1 & 8) toutes les 4 semaines a été évaluée chez 36 patientes atteintes de cancer du sein métastatique déjà pré-traitées par taxanes (83%) et/ou anthracyclines (50%). La combinaison est essentiellement hématotoxique avec un taux grade 3-4 de neutropénie de 58%, d'anémie de 11%, de thrombopénie de 3% avec 6% d'aplasie fébrile. Le taux de réponse est de 39% dont 6% de réponse complète.

Dans l'étude de Martin et al [4], la combinaison de Caelyx® (35mg/m², J1) et de Navelbine® (30 mg/m², J1) toutes les 4 semaines a été étudiée en première ou 2^{ème} ligne chez 34 patientes atteintes de cancer du sein métastatique. La toxicité est surtout hématologique avec 44% de neutropénie grade 4 et 9% d'aplasie fébrile. Les toxicités non-hématologiques sont l'alopecie (53%), le syndrome main-pied (grade 3, 6%) et la mucite (grade 3, 15%); Le taux de réponse est de 35% dont 3% de réponse complète.

Auteur principal +année	Type d'étude Nombre de patientes	Schéma thérapeutique	Réponse objective	Durée médiane des réponses	Temps jusqu'à progression	Survie globale médiane
Ardavanis et al. 2006	Phase II N= 36 Prétraités par taxane (83%) Anthracycline(50%)	Caelyx® 40mg/m2 J1 Vinorelbine 25mg/m2 J1 et J15 q4S	39% [IC 23;55] 6% RC		6,5 mois	14,2 mois
Martin et al. 2004	Phase II N= 34 Prétraitées anthracycline (100%)	Caelyx® 35mg/m2 J1 + Vinorelbine 30mg/m2 J1 q4S	35% [20 ; 54] 1 RC		7 mois	13 mois

Références bibliographiques :

[1- Fabi A, Ferretti G, Papaldo P et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with gemcitabine: a phase II study in anthracycline-naïve and anthracycline pretreated metastatic breast cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2006 May;57\(5\):615-23](#)

[2- Rivera E, Valero V, Arun B et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2003 Sep 1;21\(17\):3249-54](#)

[3- Ardavanis A, Mavroudis D, Kalbakis K et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with vinorelbine as salvage treatment in pretreated patients with advanced breast cancer: a multicentre phase II study. Cancer Chemother Pharmacol. 2006;58\(6\):742-8.](#)

[4- Martin M, Garcia-Donas J, Casado A et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin plus vinorelbine in breast cancer with previous anthracycline exposure. Clin Breast Cancer. 2004 Dec;5\(5\):353-7](#)

oxaliplatine : ELOXATINE® et génériques (Cancers du sein)

Cancers du sein en situation métastatique : en monothérapie et en association avec d'autres cytotoxiques

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.

Références bibliographiques :

[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.](#)

[Zelev 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 docétaxel 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.](#)

Gemcitabine – GEMZAR® (Cancers du sein)

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 réponses : 9 mois Survie globale : 11 mois	Bien tolérée
Modi 2004	Phase II N= 22 Après 2 à 4 lignes de chimio	gemcitabine 600 à 1600mg/m ² hebdo	RO = 17% [4 ; 41]	Bien tolérée

Références bibliographiques :

[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.](#)

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= 50 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 pré-traitées 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 1^{ère} 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%.

Références bibliographiques :

1- 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.

2- 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.

3- 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.

4- 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.

- 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.

Références bibliographiques :

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.

- 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.

Références bibliographiques :

[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.](#)

- 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.

Références bibliographiques :

[Konecny GE et al. Gemcitabine in combination with trastuzumab and/or platinum salts in breast cancer cells with HER2 overexpression. Oncology 2004; 18:3236.](#)

- 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 2004	Phase II N= 64 HER2+ 2ème ligne	Gemcitabine 1000 mg/m ² 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

Références bibliographiques :

[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.](#)

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

Une étude récente de phase III 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)

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.	G 1000mg/m ² J1 et J8 Docétaxel 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 = 54% [40 ; 67] Durée médiane réponses : 3,6 mois Temps médian jusqu'à progression (TTP) : 8 mois	Bien tolérée

Références bibliographiques:

[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.](#)

trastuzumab – HERCEPTIN® (Cancers du sein)

- 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 92	36 52 p = 0,04	11 13	7,1 10,7 p = 0,03	32,2 35,7 p = 0,7
Forbes 2006	Docétaxel q 3 s + Trastuzumab hebdomadaire. id + carboplatine AUC 6	131 132	73 73 P = NS	10,7 9,4 p = NS	11 10,3 p = 0,5	NR NR

Références bibliographiques :

[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 HER-2–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.](#)

- 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/m ² hebdomadaire + trastuzumab hebdomadaire.	37	79	-	16	-
Burstein 2003 (2)	Vinorelbine 30 mg/m ² hebdomadaire + trastuzumab hebdomadaire.	54	68	-	5,6	6
Chan 2006 (3)	Vinorelbine 30 mg/m ² hebdomadaire + trastuzumab hebdomadaire.	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.

Références bibliographiques :

- [1. 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](#)
- [2. 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 1;21\(15\):2889-95](#)
- [3. Chan A, Martin M, Untch M, et al. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. Br J Cancer. 2006 Oct 9;95\(7\):788-93. Epub 2006 Sep 12.](#)

- 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).

Auteur + 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/m ² 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/m ² J1 & J8 q 3 sem. + trastuzumab hebdomadaire	RO = 38% [40 ; 66] Durée médiane réponses : 5,8 mois TTP : 5,8 mois Survie globale : 14,7 mois	Bien tolérée

Références bibliographiques :

[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.](#)

[Konecny GE et al. Gemcitabine in combination with trastuzumab and/or platinum salts in breast cancer cells with HER2 overexpression. Oncology 2004; 18:3236..](#)

Doxorubicine liposomale – MYOCET® (cancers du sein)

- En monothérapie, dans les cancers du sein métastatiques :

Une étude randomisée (Harris L et al) a comparé le Myocet® (75 mg/m²) avec la doxorubicine libre (75 mg/m²) toutes les 3 semaines en première ligne thérapeutique chez 224 patientes atteintes de cancer du sein métastatique. Le taux de réponse (26%) dans les 2 bras, le temps jusqu'à progression (2,9 mois pour le Myocet® et 3,1 mois pour la doxorubicine libre) ainsi que la survie globale (16 mois pour le Myocet® et 20 mois pour la doxorubicine libre) n'étaient pas significativement différents dans les 2 bras. Le taux de nausées (p=0,06) et d'infections (p=0,09) sévères (grade 3-4) était plus fréquent chez les patientes traitées par Myocet®, mais le taux de cardiotoxicité sévère (diminution de la FEVG ou insuffisance cardiaque clinique) était significativement inférieur dans le bras Myocet® (13% dont 2 cas d'insuffisance cardiaque) que dans le bras doxorubicine libre (29% dont 9 cas d'insuffisance cardiaque) (p=0,0001).

Auteur principal +année	Type d'étude Nombre de patientes	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
Harris L et al 2002	N= 224 Métastatique 1 ^{ère} ligne	Myocet® (75 mg/m ²) Vs doxo libre (75 mg/m ²) q3s	2 bras comparables : RO : 26% 2 bras TTP : 2,9 mois M vs 3,1 mois DL OS : 16 mois vs 20 mois NS	Toxicité cardiaque sévère inférieure pour Myocet

Références bibliographiques :

[Harris L, Batist G., Belt R. et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomised multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. Cancer 2002 ; 94 \(1\) : 25-36.](#)

docétaxel – TAXOTERE® et génériques (Cancers du sein)

- Cancers du sein en situation métastatique, en association avec l'épirubicine (Farmorubicine®) :

Il existe quelques études de phases I pour lesquelles l'association docetaxel-épirubicine a été évaluée chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique, notamment en 1^{ère} 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 Bonneterre et al, a été menée chez 142 patientes afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association docetaxel-épirubicine en 1^{ère} ligne de traitement d'un cancer du sein métastatique. Dans cet essai était comparé un schéma associant docetaxel à 75 mg/m² et épirubicine à 75 mg/m² (protocole ET) avec un schéma associant 5-FU (500 mg/m²), épirubicine (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%).

Références bibliographiques :

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 \(Abstr 579\).](#)

[Bonneterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, Bougnoux P, Bonneterre 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.](#)

- Cancers du sein métastatiques, en association avec gemcitabine :

Auteur principal +année	Type d'étude Nombre de patientes	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
Chan et al. 2005 [1]	Phase III N= 305 1 ^{ère} /2 ^{nde} ligne M+ après anthracyclines	Gemcitabine 1000mg/m ² J1 et J8 Docétaxel 75mg/m ² J1 (reprise J21) vs Capecitabine 2500mg/m ² J1à 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 1 ^{ère} 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'alopecie
Brandi et al. 2004 [3]	Phase II N=53 2 ^{ème} 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 1 ^{ère} 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 1 ^{ère} 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 1 ^{ère} /2 ^{nde} 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'alopecie
Mavroudis et al. 1999 [8]	Phase II N= 52 1 ^{ère} /2 ^{nde} 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 [1] 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 [2-8] 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.

Références bibliographiques :

[1-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](#)

[2- 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.](#)

[3- 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.](#)

[4- 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.](#)

[5- 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.](#)

[6- 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.](#)

[7- Fountzilias 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.](#)

[8- Mavroudis D, Malamos N, Alexopoulos A, Kourousis 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.](#)

EXPERTS ET GROUPES DE TRAVAIL AYANT PARTICIPE A CES TRAVAUX

Groupe Médico-Pharmaceutique

Groupe de Travail « Sein – Gynéco » :

- Pierre FUMOLEAU, coordonnateur du groupe de travail « sein », Oncologue médical, Dijon
- Fabienne DIVANON, Pharmacien, Caen
- Dominique JAUBERT, Oncologue médical, Bordeaux
- Jean-François LATOUR, Pharmacien, Lyon
- Isabelle MADELEINE-CHAMBRIN, Pharmacien, Paris
- Muriel PAUL, Pharmacien, Créteil
- Frédéric PINGUET, Pharmacien, Montpellier
- Eric PUJADE-LAURINE, Oncologue médical, Paris
- Patrice VIENS, Oncologue médical, Marseille

Christian RICHE, responsable « pharmacovigilance », Pharmacologue, Brest

Xavier ARMOIRY, Pharmacien, Bron

David ASSOULINE, Oncologue médical, Grenoble

Alain ASTIER, Pharmacien, Créteil

Dominique BREILH, Pharmacien, Bordeaux

Jean-Yves CAHN, Onco-hématologue, Grenoble

David COEFFIC, Oncologue médical, Grenoble
Thierry CONROY, Oncologue médical, Nancy
Stéphane CULINE, Oncologue médical, Créteil
Christian DOREAU, Pharmacien, Paris
Jean-Yves DOUILLARD, Oncologue médical, Nantes
Jean GENEVE, Oncologue médical, Paris
Marie-Caroline HUSSON, Pharmacien, Le Kremlin-Bicêtre
Norbert IFRAH, Onco-hématologue, Angers
Claude LINASSIER, Onco-hématologue, Tours
Samuel LIMAT, Pharmacien, Besançon
Michel MARTY, Oncologue médical, Paris
Pierre MONGIAT-ARTUS, Urologue, Paris
Catherine MONTAGNIER-PETRISSANS, Pharmacien, Paris
Aline MOUSNIER, Pharmacien, Nice
Catherine OLLIVIER, Pharmacien, Caen
Christine PIVOT, Pharmacien, Lyon
Gilles SALLES, Onco-hématologue, Pierre Bénite
Marie-Claude SAUX, Pharmacien, Pessac
Jean-François TOURNAMILLE, Pharmacien, Tours
Marie-Christine WORONOFF, Pharmacien, Besançon

Comité de Lecture

Thomas BACHELOT, Oncologue médical, Lyon
Mario CAMPONE, Oncologue médical, Nantes
Régine CHEVRIER, Pharmacien, Clermont-Ferrand
Suzette DELALOGUE, Oncologue médical, Villejuif
Marc ESPIE, Oncologue médical, Paris
Robert FARINOTTI, Pharmacien, Paris
Gilles FREYER, Oncologue médical, Pierre Bénite
Erick GAMELIN, Oncologue médical, Angers

Beatrice GAIRARD, Oncologue médical, Strasbourg
Françoise GRUDE, Pharmacien, Angers
Anne-Claire HARDY-BESSARD, Oncologue, Saint-Brieuc
Xavier PIVOT, Oncologue médical, Besançon
Henri ROCHE, Oncologue médical, Toulouse
Daniel SERIN, Radiothérapeute, Avignon

AFSSAPS : Le *GTOH* (Groupe de Travail en Onco-Hématologie) du 27 juin 2008 présidé par Michel Marty, le *Comité de Qualification* du 3 juillet 2008 présidé par Charles Caulin et la *Commission d'AMM* du 17 juillet 2008 présidée par Daniel Vittecoq n'ont pas émis de veto.

Pilotage Afssaps : Nathalie Dumarcet, Médecin ; Muriel Uzzan, Pharmacien ; Alexandre Moreau, Pharmacien et Ventzislava Petrov-Sanchez, Pharmacien.

HAS : La Commission de Transparence du 16 juillet 2008 présidée par le Pr. Gilles Bouvenot a examiné ce document et n'a pas émis d'objection à sa publication.

Pilotage Institut National du Cancer

Responsable du Département Médicaments: Natalie Hoog-Labouret, Médecin
Chargés de Mission Médicaments : Gisèle Do Outeiro, Médecin et Benoît Mourlat, Pharmacien.