



RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE HORS GHS

PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES HORS GHS

CANCERS UROLOGIQUES ET GENITAUX DE L'HOMME

DATE DE PUBLICATION : juillet 2009

SOMMAIRE

PRÉAMBULE.....	3
TABLEAU DE SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX DE LA LISTE « hors-GHS » DANS LES CANCERS UROLOGIQUES ET GÉNITAUX DE L'HOMME	5
▶ ALIMTA® - pemetrexed.....	6
▶ AVASTIN® - bevacizumab	9
▶ GEMZAR® et génériques - gemcitabine	10
▶ PROLEUKIN® - aldesleukine.....	11
▶ TAXOTERE® - docetaxel.....	13
▶ TORISEL® - temsirolimus.....	14
ANNEXE.....	15
SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNÉES NE PERMET PAS L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE	15
ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 1/3/2009	15
▶ AVASTIN® - bevacizumab	16
▶ CAMPTO® - irinotecan.....	17
▶ ELOXATINE® et génériques - oxaliplatine	20
▶ FARMORUBICINE® et génériques - epirubicine	26
▶ GEMZAR® et génériques - gemcitabine	30
▶ TAXOL®, PAXENE® et génériques- paclitaxel	37
▶ TAXOTERE® - docetaxel.....	41
Experts et groupes de travail ayant participé à ces travaux	44

PRÉAMBULE

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

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

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

Les référentiels de bon usage en cancérologie ne constituent pas des recommandations de pratique d'une discipline mais un classement des situations réglementairement admises sur la base d'une analyse scientifique de la littérature permettant une évaluation du rapport bénéfice-risque afin de justifier la prise en charge financière par l'Assurance Maladie.

Pour chaque médicament, trois catégories de situations sont identifiées :

- Autorisation de mise sur le marché (AMM)
- Situations Temporairement Acceptables : protocole thérapeutique temporaire (PTT)
- Situations non acceptables : rapport bénéfice/risque défavorable.

La classification en Situations Temporairement Acceptables et non Acceptables est basée sur l'analyse des données cliniques disponibles à la date du 1 mars 2009. 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 Situations Temporairement Acceptables, 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 en annexe.

Le décret « bon usage » définit les conditions dans lesquelles le médecin peut prescrire, par exception, dans une situation clinique non couverte par le référentiel, tout en bénéficiant d'une prise en charge du médicament : « à défaut et par exception en absence d'alternative pour le patient, 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 le patient.

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

**TABLEAU DE SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION
DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX DE LA LISTE « HORS-GHS »
DANS LES CANCERS UROLOGIQUES ET GENITAUX DE L'HOMME**

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

CANCERS UROLOGIQUES ET GENITAUX DE L'HOMME	AMM	PTT	SNA
▶ ALIMTA® - Pemetrexed			
▪ Cancers urothéliaux avancés ou métastatiques.			X
▶ AVASTIN® - Bevacizumab			
▪ Avastin® en association à l'interféron alpha-2a est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.	X		
▶ GEMZAR® ET GÉNÉRIQUES - Gemcitabine			
▪ La gemcitabine est indiquée dans le traitement du cancer de la vessie localement avancé ou métastatique en association au cisplatine.	X		
▶ PROLEUKIN® - Aldesleukine			
<p>▪ Traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique. Il existe des facteurs de risques associés à une diminution du taux de réponse et de la médiane de survie :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Un score d'état général ≥ 1, d'après l'échelle de l'ECOG*, ▪ Des métastases dans plus d'un organe, ▪ Un délai de moins de 24 mois entre le diagnostic initial de la tumeur primitive et la date d'évaluation du patient en vue d'un traitement par Proleukin. <p>(*) Score d'état général de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) : 0 = activité normale ; 1 = maladie symptomatique chez un patient ambulatoire ; 2 = malade alité moins de 50 % du temps ; 3 = malade alité plus de 50 % du temps. Le taux de réponse et la médiane de survie diminuent en fonction du nombre de facteurs de risque. Les malades présentant les 3 facteurs de risques ne doivent pas être traités par Proleukin.</p>	X		
▪ Cancer du rein en adjuvant.			X
▶ TAXOTERE® - Docetaxel			
▪ Taxotere® en association à la prednisone ou la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.	X		
▶ TORISEL® - Temsirolimus			
▪ Torisel® est indiqué en traitement de 1ère intention du carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins trois des six facteurs de risque pronostique.	X		

▶ ALIMTA® - PEMETREXED	
Dénomination commune internationale	PEMETREXED
Nom commercial	ALIMTA®
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	LILLY FRANCE
Présentation	Poudre pour perfusion 100 et 500 mg
Date	Juillet 2009
Date de révision	

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Aucune indication réglementairement admise dans les cancers urologiques et génitaux de l'homme.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancers urothéliaux avancés ou métastatiques.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancers urothéliaux

Dans des études de phase II, l'activité du pemetrexed en association avec la gemcitabine en 1^{ère} ligne est limitée [1,3]. Cette association induit une myélosuppression significative et des décès liés à l'administration de ce traitement.

De plus, dans des essais de phase II en monothérapie en 2^{ème} ligne, l'activité est également limitée avec une toxicité non négligeable [2, 4].

L'utilisation du pemetrexed en monothérapie ou en association dans les cancers urothéliaux est donc considérée comme non acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat
Dreicer 2008 [1]	Phase II Association : Pemetrexed + gemcitabine 1 ^{ère} ligne Cancers urothéliaux N= 46	500 mg/m ² (J1 : pemetrexed) 1 000 mg/m ² (J1, J8 : gemcitabine) Toutes les 3 semaines Max : 6 cycles	Réponse complète	2 patients
			Réponse partielle	12 patients
			Réponse globale	31.8 %
			Temps médian de progression maladie	5.8 mois
			Survie médiane globale	13.4 mois
			Neutropénie grade ≥ 3	75 %
			Décès lié au traitement	2 patients
			Neutropénie fébrile	11 %
Galsky 2007 [2]	Phase II Monothérapie 2 ^{ème} ligne Carcinome métastatique urothélial N= 13	500 mg/m ² Toutes les 3 semaines	Réponse globale	8 %
			Neutropénie fébrile	2 patients
Von der Maase 2006 [3]	Phase II Association : pemetrexed + gemcitabine 1 ^{ère} ligne Carcinome métastatique ou avancé de l'urothélium N= 64	500 mg/m ² (J8 : pemetrexed) 1 250 mg/m ² (J1, J8 : gemcitabine) Toutes les 3 semaines	Réponse globale	20 %
			Réponse complète	3 patients
			Réponse partielle	10 patients
			Durée médiane de réponse	11.2 mois
			Survie globale médiane	10.3 mois
			Anémie	19 %
			Thrombocytopénie	9 %
			Neutropénie	38 %
			Neutropénie fébrile	17 %
			Décès lié à la toxicité (sepsis neutropénique)	1 patient
Sweeney 2006 [4]	Phase II Monothérapie 2 ^{ème} ligne Cancer métastatique ou avancé de l'urothélium N= 47	500 mg/m ² Toutes les 3 semaines	Réponse globale	27.7 %
			Réponse complète	6.4 %
			Réponse partielle	21.3 %
			Temps médian de progression maladie	2.9 mois
			Survie globale médiane	9.6 mois
			Durée médiane de réponse	5 mois
			Thrombocytopénie grade 3-4	8.5 %
			Neutropénie grade 3-4	8.6 %
			Anémie grade 3-4	4.2 %

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Dreicer R et al. Phase 2 trial of pemetrexed disodium and gemcitabine in advanced urothelial cancer \(E4802\) : a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer, 2008 Jun 15;112\(12\):2671-5](#)
2. [Galsky MD et al. Phase II trial of pemetrexed as second-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. Invest New Drugs. 2007 Jun;25\(3\):265-70. Epub 2006 Dec 5](#)
3. [Von der Maase H et al. A phase II trial of pemetrexed plus gemcitabine in locally advanced and/or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. Ann. Oncol. 2006 Oct;17\(10\):1533-8. Epub 2006 Jul 27](#)
4. [Sweeney CJ et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. J Clin Oncol. 2006 Jul 20;24\(21\):3451-7](#)

▶ AVASTIN® - BEVACIZUMAB	
Dénomination commune internationale	BEVACIZUMAB
Nom commercial	AVASTIN®
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	ROCHE
Présentation	Solution à diluer pour perfusion 25 mg/mL, flacon 100 mg et 400 mg
Date	Juillet 2009
Date de révision	

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Avastin® en association à l'interféron alpha-2a est indiqué en traitement de 1ère ligne chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

► GEMZAR® ET GÉNÉRIQUES - GEMCITABINE

Dénomination commune internationale	GEMCITABINE
Nom commercial	GEMZAR®
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	LILLY France GÉNÉRIQUES : Mylan SAS, Teva Classics
Présentation	Poudre pour perfusion 200 mg et 1000 mg
Date	Juillet 2009
Date de révision	

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Nota : les indications d'AMM mentionnées dans cette fiche correspondent à celles de la spécialité princeps, les spécialités similaires ou génériques pouvant avoir des indications différentes.

- La gemcitabine est indiquée dans le traitement du cancer de la vessie localement avancé ou métastatique en association avec du cisplatine.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ PROLEUKIN® - ALDESLEUKINE	
Dénomination commune internationale	ALDESLEUKINE
Nom commercial	PROLEUKIN®
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	NOVARTIS PHARMA SAS
Présentation	Poudre pour sol. inj. 18 millions UI
Date	Juillet 2009
Date de révision	

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique.

Il existe des facteurs de risque associés à une diminution du taux de réponse et de la médiane de survie :

- Un score d'état général ≥ 1 , d'après l'échelle de l'ECOG*,
- Des métastases dans plus d'un organe,
- Un délai de moins de 24 mois entre le diagnostic initial de la tumeur primitive et la date d'évaluation du patient en vue d'un traitement par Proleukin.

(*) Score d'état général de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) : 0 = activité normale ; 1 = maladie symptomatique chez un patient ambulatoire ; 2 = malade alité moins de 50 % du temps ; 3 = malade alité plus de 50 % du temps.

Le taux de réponse et la médiane de survie diminuent en fonction du nombre de facteurs de risque. Les malades présentant les trois facteurs de risques ne doivent pas être traités par Proleukin.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Adénocarcinome rénal en adjuvant.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Adénocarcinome rénal en adjuvant

Dans une étude de phase III randomisée portant sur 69 patients [1] et comparant l'interleukine 2 à l'observation, l'inclusion des patients a été stoppée précocement car les données sur le critère de jugement principal (amélioration de la survie sans maladie à 2 ans) n'étaient pas matures.

De plus, 16 des patients recevant de l'interleukine 2 (n= 21) ont eu une rechute, comparativement aux 15 patients du groupe observation (n= 23) (p= 0.73). Enfin, le nombre de décès est de 3 et 5 patients pour le groupe interleukine 2 et observation (p= 0.38), respectivement.

Cette situation est donc non acceptable.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Clark JI, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma : a cytokine working group randomized trial. J Clin Oncol. 2003 Aug15;21\(16\):3133-40.](#)

▶ TAXOTERE® - DOCETAXEL

Dénomination commune internationale	DOCETAXEL
Nom commercial	TAXOTERE®
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	SANOFI-AVENTIS
Présentation	Solution 20 mg, 80 mg
Date	Juillet 2009
Date de révision	

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Taxotere® en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ TORISEL® - TEMSIROLIMUS

Dénomination commune internationale	TEMSIROLIMUS
Nom commercial	TORISEL®
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE
Présentation	Solution à diluer 25 mg/ML et diluant pour solution pour perf.
Date	Juillet 2009
Date de révision	

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Torisel est indiqué en traitement de 1^{ère} intention du carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins trois des six facteurs de risque pronostique.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

ANNEXE

SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNÉES NE PERMET PAS
L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE

ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 1/3/2009

Adénocarcinome prostatique avancé ou métastatique résistant à la castration*

Dans une étude de phase II, l'association bevacizumab/docetaxel a montré une activité en 2^{ème} ligne chez des patients prétraités.

Cette association semble être bien tolérée. Cependant, d'autres données cliniques sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat
Di Lorenzo 2008 [1]	Cancer de la prostate hormono-résistant Phase II Association Bevacizumab + Docetaxel 2 ^{ème} ligne après docetaxel N= 20	10 mg/kg (bevacizumab)	PSA réponse majeure	55 %
		60 mg/m ² (docetaxel) Toutes les 3 semaines	Réponse objective	37.5 %

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Di Lorenzo G et al. Combination of Bevacizumab and Docetaxel in Docetaxel-Pretreated Hormone-Refractory Prostate Cancer : A phase 2 study. Euro Urol. 2008 Feb 5.](#)

* Hormono-résistant.

Adénocarcinome rénal avancé ou métastatique en 2^{ème} ligne

Une étude de phase II sur 42 patients ayant un cancer du rein disséminé montre qu'en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne, l'irinotecan à 350 mg/m² toutes les 3 semaines est correctement toléré mais a une efficacité limitée [1].

Une étude de phase II [2] sur 33 patients montre un bénéfice modeste (une seule réponse partielle mais 61 % des patients répondeurs et résultats acceptables sur le plan de la qualité de vie) de l'association irinotecan, cisplatine et mitomycine en deuxième ligne (après des cytokines) chez des patients ayant un cancer du rein réfractaire aux cytokines. La place de l'irinotecan semble difficile à déterminer dans cette triple association.

L'irinotecan n'a donc pas montré d'efficacité dans les cancers du rein.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat	
				Gpe A	Gpe B
Fizazi 2003 [1]	Cancer du rein disséminé Phase II Groupe A : 2 ^{ème} ligne après chimio ou immunothérapie (n= 26) Groupe B : 1 ^{ère} ligne (n=16) N= 42	350 mg/m ² toutes les 3 semaines	Réponse mineure	1 patient	1 patient
			Stabilisation	11 patients	1 patient
			Survie globale à 1 an	61 %	19 %
			Fièvre neutropénique grade 4	17 %	
Shamash 2003 [2]	Cancer du rein réfractaire aux cytokines 2 ^{ème} ligne Cisplatine + Irinotecan + mitomycine N= 33	40 mg/m ² J1, J15 (cisplatine) 100 mg/m ² J1, J15 (irinotecan) 6 mg/m ² J1 (mitomycine) Toutes les 4 semaines	Réponse partielle	3 %	
			Réponse mineure	24 %	
			Stabilisation	27 %	
			Réponse globale symptomatique	61 %	
			Intervalle sans progression	4.8 mois	

Adénocarcinome prostatique avancé ou métastatique résistant à la castration*

Une étude sur 15 hommes ayant un cancer de la prostate hormono-résistant métastatique et ayant reçu de l'irinotecan en monothérapie (125 mg/m²) n'a pas montré de diminution significative du taux de PSA [3].

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat
Reese 1998 [3]	Cancer de la prostate hormono-résistant Phase II N= 15	125 mg/m ² toutes les semaines pendant 4 semaines	Réduction PSA de plus de 50 %	0 patient
			Réponse partielle	0 %
			Réponse complète	0 %
			Toxicité	Gastro-intestinale, hématologique

* Hormono-résistant.

Carcinome urothélial en 2^{ème} ligne

Il n'y a que très peu de données disponibles de l'utilisation de l'irinotecan dans les cancers de la vessie. D'autres essais sont donc nécessaires pour confirmer ces résultats préliminaires.

- 1 case report en japonais, Kato, Y.; Hasegawa, Y.; Wakita, T. et Hayashi, N. [A young patient with invasive small cell carcinoma of the urinary bladder: a case report] : Hinyokika Kyo, 2005, 51, 287-289.
- 1 série (rétrospective) : Shitara, T.; Shimada, A.; Hanada, R.; Matsunaga, T.; Kawa, K.; Mugishima, H.; Sugimoto, T.; Mimaya, J.; Manabe, A.; Tsurusawa, M. et Tsuchida, Y. : Irinotecan for children with relapsed solid tumors. Pediatr Hematol Oncol, 2006, 23, 103-110.
- 1 revue ancienne: Hartmann, J.T. et Bokemeyer, C. : Chemotherapy for renal cell carcinoma. Anticancer Res, 1999, 19, 1541-1543.
- 1 revue plus récente de Miki et al. (2005) en japonais

Tumeur germinale du testicule

Le cancer du testicule est un cancer chimio-sensible. Pour les rares patients résistants aux sels de platine, il existe peu d'alternatives thérapeutiques. Seules trois études de phase II, avec de faibles effectifs, ont été menées chez ce type de patients. L'utilisation de l'irinotecan en monothérapie a été un échec [4].

Par contre, l'étude pilote de Miki [5], réalisée sur 18 patients évaluable, en association au cisplatine a montré une survie à 5 ans de 53 % avec toutefois des effets indésirables non négligeables.

L'association irinotecan/oxaliplatine testée sur 18 patients [6] avec un pronostic très défavorable, a montré que cette association permettait 4/18 réponses complètes.

La variabilité des associations et le faible nombre de patients ne permettent cependant pas de conclure actuellement sur le rapport bénéfice/risque.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Kollmannsberger 2002 [4]	Cancer du testicule Phase II En rechute ou réfractaire à la cisplatine N= 15	300 mg/m ² ou 350 mg/m ² toutes les 3 semaines		Réponse globale	0
				Réponse partielle	0
				Réponse complète	0
				Toxicité hématologique grade 3	33 %
				Toxicité non hématologique grade 3-4	33 %
Miki 2002 [5]	Cancer du testicule Phase II Association Irinotecan + cisplatine ou nedaplatine N= 20	100-150 mg/m ² J1, J15 (irinotecan) 20 mg/m ² J1-J5 (cisplatine) ou 100 mg/m ² J1 (nedaplatine) Toutes les 4 semaines	28 mois	Réponse globale	50 %
				Réponse complète	2 patients
				Réponse partielle	7 patients
				Survie globale à 3 ans	64 %
				Survie globale à 5 ans	53 %

Pectasides 2004 [6]	Cancer du testicule Phase II Association Irinotecan + oxaliplatine En rechute ou réfractaire à la cisplatine N= 18	80 mg/m ² J1, J8, J15 (irinotecan) Oxaliplatine : 85 mg/m ² J1, J15 Toutes les 4 semaines	Réponse globale	40 %
			Réponse complète	4 patients
			Réponse partielle	3 patients
			Survie globale à 19 mois	3 patients
			Neutropénie grade 3-4	17 %
			Diarrhée grade 3-4	22 %
			Nausées grade 3-4	28 %
			Neuropathie sensorielle grade 3	11 %

Carcinome urothélial métastatique

Une étude de phase II chez 40 patients réfractaires à une première ligne de traitement comprenant du cisplatine et du carboplatine ne démontre pas une activité significative dans cette indication [7].

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat
Beer 2008 [7]	Carcinome urothéliale métastatique Phase II Réfractaire au sel de platine N= 40	350 mg/m ² toutes les 3 semaines	Réponse globale	5 %
			Réponse partielle	1 patient
			Réponse complète	1 patient
			Survie sans progression	2.1 mois
			Survie globale	5.4 mois

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [Fizazi K et al. A phase II study of irinotecan in patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer 2003 Jul 1;98\(1\):61-5](#)
- [Shamash J et al. IPM Chemotherpay in cytokine refractory renal cell cancer. Br J Cancer, 2003 May 19;88\(10\):1516-21](#)
- [Reese DM et al. A phase II trial of irinotecan in hormone-refractory prostate cancer. Invest New Drugs 1998-1999;16\(4\):353-9](#)
- [Kollmannsberger C et al. Irinotecan in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: a phase II study of the German Testicular Cancer Study Group. Br J Cancer 2002 Sept 23;87\(7\):729-32](#)
- [Miki T et al. Irinotecan plus cisplatin has substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors. Cancer 2002 Nov 1;95\(9\):1879-85](#)
- [Pectasides D. et al. Oxaliplatin and irinotecan plus granulocyte-colony stimulating factor as third-line treatment in relapsed or cisplatin-refractory germ-cell tumor patients : a phase II study. Eur Urol. 2004 Aug;46\(2\):216-21](#)
- [Beer TM et al. Southwest Oncology Group phase II study of irinotecan in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium that progressed after platinum-based chemotherapy. Clin Genitourin Cancer 2008 Mar;6\(1\):36-9](#)

Tumeur germinale du testicule en échec d'au moins deux lignes de traitement en association avec la gemcitabine

Les protocoles de type GEMOX permettent 17 à 45 % de réponses avec des taux de réponse complète allant de 4 % à 17 % chez des patients précédemment lourdement prétraités et réfractaires aux sels de platine.

Ces séries comportent une majorité de patients porteurs de tumeurs germinales testiculaires dont la réponse est meilleure que celle des patients avec d'autres localisations, en particulier médiastinales. Le taux de réponse globale est supérieur en association.

Cependant, ces données ne permettent pas à l'heure actuelle de recommander l'utilisation de ce type d'approche.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat
De Giorgi 2006 [1]	Phase II Tumeurs germinales non séminomateuses réfractaires au cisplatine ou en rechute multiple En association N= 18 (12 patients atteints cancers des testicules)	Gemcitabine : 1 250 mg/m ² J1, J8 Oxaliplatine : 130 mg/m ² J1 tous les 21 j	Réponse globale	17 %
			Réponse complète	17 %
			Stabilisation	17 %
			Progression	66 %
			Leucocytopénie grade 3-4	39 %
			Anémie	11 %
			Thrombocytopénie	22 %
Kollmansberger 2004 [2]	Phase II Tumeurs germinales non séminomateuses réfractaires au cisplatine ou en rechute multiple N = 35 (30 patients atteints cancers des testicules)	Gemcitabine 1 000 mg/m ² J1, J8 Oxaliplatine 130 mg/m J1 tous les 28 j	Réponse globale	45 %
			Réponse complète	6 %
			Réponse partielle marqueur négatif	12 %
			Réponse partielle marqueur positif	27 %
			Leucocytopénie grade 3-4	55 %
			Anémie	11 %
			Thrombocytopénie	48 %
Pectasides 2004 [3]	Phase II Tumeurs germinales non séminomateuses réfractaires au cisplatine ou en rechute multiple N = 28 (27 patients atteints cancers des testicules)	Gemcitabine 1 000 mg/m ² J1, J8 Oxaliplatine 130 mg/m J1 tous les 21 j	Réponse globale	32 %
			Réponse complète	14 %
			Réponse partielle	18 %
			Leucocytopénie grade 3-4	62 %
			Anémie	21 %
			Thrombocytopénie	41 %

Tumeur germinale du testicule en rechute en association à d'autres cytotoxiques

Dans des études de phase II, l'oxaliplatine a été testée en association dans le cancer des testicules.

Dans une étude [2] portant sur 34 patients réfractaires au cisplatine, on observe une activité de l'association oxaliplatine/gemcitabine avec une toxicité non négligeable.

L'association oxaliplatine/gemcitabine/paclitaxel est étudiée dans deux études de phase II [5-6] et présente des réponses complètes avec une toxicité non négligeable.

Enfin, une étude de phase II sur l'association oxaliplatine/irinotecan [8] a permis d'obtenir un taux de réponse de 40 %.

Cependant la faiblesse du nombre de patient et la variété des associations ne permettent pas de conclure sur le rapport bénéfice/risque.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Theodore 2008 [4]	Phase II Association Oxaliplatine + Paclitaxel Patients réfractaires au cisplatine N= 27	Oxaliplatine : 130 mg/m ² Paclitaxel : 175 mg/m ²	65 mois	Réponse complète	0 patient
				Réponse partielle	1 patient
				Maladie stable	34.6 %
				Leucocytopénie grade 3-4	30 %
Bokemeyer 2008 [5]	Phase II Patients réfractaire au cisplatine ou en rechute Association Gemcitabine + Oxaliplatine + Paclitaxel N= 41	Gemcitabine : 800 mg/m ² Oxaliplatine : 130 mg/m ² Paclitaxel : 80 mg/m ²	5 mois	Réponse globale	51 %
				Réponse complète	5 %
				Réponse partielle marqueur négatif	34 %
				Réponse partielle marqueur positif	12 %
				Leucocytopénie grade 3-4	15 %
				Anémie	7 %
				Thrombocytopénie	49 %
De Giorgi 2004 [6]	Phase II Patients réfractaire au cisplatine Association Gemcitabine + Oxaliplatine + Paclitaxel N= 9	Gemcitabine : 800 mg/m ² Oxaliplatine : 50 mg/m ² Paclitaxel : 70 mg/m ²		Réponse partielle	1 patient
				Maladie stable	1 patient
				Durée de réponse	5 mois
				Progression de la maladie	7 patients
				Modification de la posologie du traitement	8 patients

Pectasides 2004 [7]	Phase II Patients réfractaire au cisplatine Association Gemcitabine + Oxaliplatine N= 29	Gemcitabine : 1 000 mg/m ² Oxaliplatine : 130 mg/m ²	Réponse complète	4 patients
			Réponse partielle	5 patients
			Réponse globale	32 %
			Durée de réponse complète	28 mois
			Neutropénie grade 3-4	62 %
			Fièvre neutropénique	10 %
			Thrombocytopénie grade 3-4	41 %
Pectasides 2004 [8]	Phase II Patients réfractaires au cisplatine Association Irinotecan + Oxaliplatine N= 18	Oxaliplatine : 85 mg/m ² Irinotecan : 80 mg/m ²	Réponse globale	40 %
			Réponse complète	4 patients
			Réponse partielle	3 patients
			Neutropénie	17 %
			Diarrhée grade 3-4	22 %
Nausée grade 3-4	28 %			

Adénocarcinome rénal avancé ou métastatique

Une étude pilote ayant inclus 14 patients ayant un cancer du rein métastatique recevant en deuxième ligne en moyenne 6 cures de FOLFOX montre l'inefficacité de cette chimiothérapie [9].

L'étude de phase II [11] renforce les conclusions de l'étude de Chaouche [9] sur l'inefficacité du FOLFOX en 1ère ou 2ème ligne chez des patients ayant un cancer du rein métastatique.

L'association gemcitabine/oxaliplatine en 2ème ligne chez des patients ayant un cancer du rein métastatique donne des résultats insatisfaisants en termes de réponse objective et de survie [10].

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat
Chaouche 2000 [9]	Cancer du rein métastatique Etude pilote 2 ^{ème} ligne FOLFOX N= 14		Réponse globale	0 patient
			Stabilisation	2 patients
Porta 2004 [10]	Cancer du rein avancé Phase II 2 ^{ème} ligne Association Oxaliplatine + Gemcitabine N= 42	90 mg/m ² J1 (oxaliplatine) 1 000 mg/m ² J1, J8 (gemcitabine) Toutes les 3 semaines	Réponse complète	0 patients
			Réponse partielle	6 patients
			Stabilisation	11 patients
			Progression de la maladie	25 patients
			Temps de progression	2.5 mois
			Survie globale	9.5 mois
			Toxicité grade 4	1 patient

Bennouna 2003 [11]	Cancer du rein métastatique Phase II FOLFOX Prétraité par cytokines (n=29) Non prétraité (n=30) N= 59	Toutes les 2 semaines	Réponse mineure	3 patients
			Réponse complète	0 patient
			Réponse partielle	0 patient
			Survie sans progression	3 mois
			Survie globale	10.6 mois

Adénocarcinome prostatique avancé ou métastatique résistant à la castration*

Une étude de phase II randomisée multicentrique chez des patients ayant un cancer de la prostate hormonorésistant montre que l'association oxaliplatine + 5FU est légèrement supérieure à la monothérapie en termes de réponse partielle et de bénéfice clinique avec une tolérance acceptable [12].

Le niveau de preuve reste donc insuffisant pour conclure sur le rapport bénéfice/risque.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat	
Droz 2003 [12]	Cancer de la prostate hormono- résistant Phase II Oxaliplatine seul (n=26) ou avec 5FU (n=28) N= 54	130 mg/m ² (oxaliplatine) 1 000 mg/m ² J1, J4 (5FU) Toutes les 3 semaines		OXA	OXFU
			Réponse partielle	14 %	19 %
			Temps de progression	2.6 mois	3.4 mois
			Survie globale	9.4 mois	11.4 mois

Carcinome urothélial chez les patients à risque hématologique avéré et/ou s'il existe des contre-indications aux médicaments de référence (gemcitabine, cisplatine) ou avec certaines tumeurs (adénocarcinomes mucosécrétants de l'ouraques)

L'oxaliplatine en monothérapie n'a pas montré d'activité chez les patients déjà traités avec une toxicité non négligeable [13].

Dans des études de phase II en association à la gemcitabine [14-15] et protocole FOLFOX [16], l'activité est modeste avec une toxicité non négligeable.

* Hormono-résistant.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat	
Winqvist 2005 [13]	Phase II Cancer de la vessie métastatique chez des patients résistants ou sensibles au cisplatine 2 ^{ème} ligne N= 20 (8 résistants et 10 sensibles)	130 mg/m ² Toutes les 3 semaines		Résistant	Sensible
			Réponse partielle	0	1
			Toxicité non hématologique grade 3-4	55 %	
Theodore 2006 [14]	Phase II 1 ^{ère} ligne Association Oxaliplatine + Gemcitabine N= 30	Oxaliplatine : 85 mg/m ² Gemcitabine : 1 500 mg/m ²	Réponse globale	47 %	
			Réponse complète	3 patients	
			Réponse partielle	11 patients	
			Survie globale	15 mois	
			Neutropénie grade 3-4	4 patients	
			Thrombocytopénie grade 3-4	3 patients	
			Anémie grade 3	3 patients	
			Neuropathie périphérique grade 1-2-3	27 patients	
Mir 2005 [15]	Etude observationnelle Association oxaliplatine + gemcitabine N= 45	Oxaliplatine : 85 mg/m ² Gemcitabine : 1 200 mg/m ²	Survie sans progression	4.2 mois	
			Survie globale	9.5 mois	
			Neutropénie grade 3-4	16 %	
			Thrombocytopénie grade 3-4	13 %	
			Neutropénie fébrile	1 patient	
Di Lorenzo 2004 [16]	Phase II Patients prétraités FOLFOX N= 16	Oxaliplatine : 85 mg/m ² Acide folinique : 200 mg/m ² 5-FU : 400 mg/m ²	Réponse globale	19 %	
			Maladie stable	19 %	
			Survie globale	4 mois	
			Granulocytopénie grade 3-4	18 %	
			Anémie grade 3-4	6 %	

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. De Giorgi U, et al. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. Eur Urol. 2006 Nov;50(5):1032-8; discussion 1038-9. Epub 2006 May 23.
2. [Kollmannsberger C. et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer : a study of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2004 Jan 1;22\(1\):108-14](#)
3. [Pectasides D et al. Gemcitabine and oxaliplatin \(GEMOX\) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors : a phase II study. Ann Oncol. 2004 Mar;15\(3\):493-7](#)
4. [Theodore C. et al. A phase II multicenter study of oxaliplatin in combination with paclitaxel in poor prognosis patients who failed cisplatin-based chemotherapy for germ-cell tumors. Ann Oncol. 2008 Aug;19\(8\):1509](#)

5. [Bokemeyer C et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiple relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. Ann Oncol. 2008 Mar;19\(3\):448-53. Epub 2007 Nov 15](#)
6. [De Giorgi U et al. Weekly gemcitabine, paclitaxel, oxaliplatin combination chemotherapy in patients with Cisplatin-refractory germ cell tumor: preliminary experience. American J Clin Oncol. 2004 Oct;27\(5\):457-60](#)
7. [Pectasides D et al. Gemcitabine and oxaliplatin \(GEMOX\) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors : a phase II study. Ann Oncol. 2004 Mar;15\(3\):493-7](#)
8. [Pectasides D et al. Oxaliplatin and irinotecan plus granulocyte-colony stimulating factor as third-line treatment in relapsed or cisplatin-refractory germ-cell tumor patients : a phase II study. Euro Urol. 2004 Aug;46\(2\):216-21](#)
9. [Chaouche M et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil, and folinic acid \(Folfox\) in patients with metastatic renal cell carcinoma : results of a pilot study. Am J Clin Oncol. 2000 Jun;23\(3\):288-9](#)
10. [Porta C et al. Gemcitabine and oxaliplatin in the treatment of patients with immunotherapy-resistant advanced renal cell carcinoma : final results of a single-institution Phase II study. Cancer 2004 May 15;100\(10\):2132-8](#)
11. [Bennouna J et al. A phase II study with 5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin \(FOLFOX-4 regimen\) in patients with metastatic renal cell carcinoma. Oncology 2003;64\(1\):25-7](#)
12. [Droz JP et al. Phase II study of oxaliplatin versus oxaliplatin combined with infusional 5-fluorouracil in hormone refractory metastatic prostate cancer patients. Ann Oncol. 2003 Aug;14\(8\):1291-8](#)
13. [Winqvist E et al. A phase II study of oxaliplatin in urothelial cancer. Urol Oncol. 2005 May-Jun;23\(3\):150-4](#)
14. [Theodore C et al. A phase II monocentric study of oxaliplatin in combination with gemcitabine \(GEMOX\) in patients with advanced/metastatic transitional cell carcinoma \(TCC\) of the urothelial tract. Ann Oncol. 2006 Jun;17\(6\):990-4. Epub 2006 Apr 6](#)
15. [Mir O et al. Combination of gemcitabine and oxaliplatin in urothelial cancer patients with severe renal or cardiac comorbidities. Anticancer Drugs 2005 Oct; 16\(9\):1017-21](#)
16. [Di Lorenzo G et al. FOLFOX-4 in pre-treated patients with advanced transitional cell carcinoma of the bladder. Jpn J Clin Oncol 2004;34\(12\) 747-50](#)

Adénocarcinome prostatique avancé ou métastatique résistant à la castration*

Plusieurs études de phase II dans les cancers de la prostate ont montré l'activité de l'epirubicine seul ou en association avec des résultats variables.

Cependant, la variabilité des combinaisons ne permet pas de conclure et ces résultats demandent à être confirmés par d'autres essais.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat		
Neri 2005 [1]	Phase II Cancer de la prostate hormono-résistant En association N= 32	Epirubicine : 30 mg/m ² /semaine Paclitaxel : 70 mg/m ² /semaine	Réponse (diminution de 50 % du taux PSA qui dure au moins 4 semaines)	57 %		
			Durée de réponse	5.5 mois		
			Temps jusqu'à progression	7.6 mois		
			Survie médiane	12.9 mois		
Ersoy 2008 [2]	Phase II Cancer de la prostate hormono-résistant Randomisée comparant différent schéma de traitement N= 69	Groupe 1 (n=22): Epirubicine : 30 mg/m ² /semaine (8 semaines)		Gpe 1	Gpe 2	Gpe 3
			Réponse complète	0	1 pt	3 pts
		Groupe 2 (n=24): Epirubicine : 30mg/m ² /semaine (8 semaines) + maintenance pendant 4-6 mois	Réponse partielle	23 %	25 %	17 %
			Progression dans les 3 mois	36 %	38 %	44 %
		Groupe 3 (n=23): Epirubicine : 30 mg/m ² /semaine (8 semaines) + maintenance pendant 4-6 mois + estramustine 840 mg/jour	Décès	0	0	2 (cardio toxicité)
			Survie médiane	10.1 mois	15.8 mois	16.1 mois

* Hormono-résistant.

Petrioli 2007 [3]	Phase II Cancer de la prostate hormono- résistant En association N= 38	Epirubicine : 30 mg/m ² /semaine Docetaxel : 30 mg/m ² /semaine	Réponse (diminution d'au moins 50 % du taux PSA)	26 patients
			Durée de réponse	8.8 mois
			Temps jusqu'à progression	7.4 mois
			Maladie stable	57.1 %
			Neutropénie grade 3	15.7 %
			Thrombocytopénie grade 3	7.8 %
			Anémie grade 3	13.1 %

Tumeur germinale du testicule

L'épirubicine a montré une activité dans le traitement des cancers testiculaires. Dans l'étude de Bedano [4], il s'agissait de patients progressifs non réfractaires après 2 lignes de chimiothérapie contenant du cisplatine. L'épirubicine était associée au cisplatine.

Dans l'étude de Lotz [5], l'association épirubicine/paclitaxel était intégrée dans une séquence dose-dense comportant, par ailleurs, des schémas intensifs (cyclophosphamide thiotepa et ICE avec support de cellules souches hématopoïétiques) chez des patients en rechute ou réfractaire après 1-2 lignes contenant du cisplatine.

Ces résultats obtenus sur un petit nombre de patients avec des associations variables demandent à être confirmés par d'autres essais.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat
Bedano 2006 [4]	Phase II En association Epirubicine + Cisplatine 2 ^{ème} ligne N= 30	Epirubicine : 90 mg/m ² Cisplatine : 20 mg/m ² J1-J5 Toutes les 3 semaines	Réponse complète	9 patients
			Patients en rémission complète à 2 ans	7 patients
			Neutropénie grade 3-4	4 patients
			Fièvre neutropénique	1 patient
			Thrompbcytopénie grade 3	2 patients
			Anémie grade 3-4	5 patients
Lotz 2005 [5]	Phase II En association Epirubicine + Paclitaxel 2 ^{ème} ligne N= 45	Epirubicine : 100 mg/m ² Paclitaxel : 250 mg/m ² Intensification par cyclophosphamide thiotepa et 2ICE et autogreffe	Survie globale	11.8 mois
			Survie à 3 ans	23.5 %
			Survie sans progression	23.5 %
			Décès progression de la maladie	25 patients
			Décès toxique	5 patients

Carcinome urothélial

Le schéma M-VAC a été largement étudié et comparé à des associations à base de gemcitabine/sel de platine. Plusieurs études de phase II [6-7] ont remplacé la doxorubicine par de l'épirubicine du schéma M-VAC.

Cependant, aucune donnée convaincante de phase III comparant M-VAC à M-VEC n'est disponible.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat	
Lehmann 2005 [6]	Phase III Randomisée Situation adjuvante Cisplatine + methotrexate vs. Methotrexate + vinblastine + epirubicine + cisplatine N= 327	CM (n= 163): Cisplatine : 70 mg/m ² J1 Methotrexate : 40 mg/m ² J8, 15, 21 Toutes les 3 semaines M-VEC (n=164): Methotrexate: 30 mg/m ² J1, 15, 22 Vinblastine: 3mg/m ² J2, 15, 22 Cisplatine: 70 mg/m ² J2 Epirubicine: 45 mg/m ² J2 Tous les 28 jours		CM	M-VEC
			Survie sans progression à 5 ans	46.3 %	48.8 %
			Survie globale	46.1 %	45.1 %
			Leucopénie grade 3- 4	7 %	22.2 %
Tsavaris 2005 [7]	Phase II En association N= 40	Methotrexate : 30 mg/m ² J1-J15 Paclitaxel : 180 mg/m ² J1 Epirubicine : 40 mg/m ² J1-J15 Carboplatine : AUC5 J1	Réponse globale	60 %	
			Réponse complète	25 %	
			Réponse partielle	35 %	
			Maladie stable	22.5 %	
			Maladie en progression	17.5 %	
			Durée de réponse	22 semaines	
			Temps jusqu'à progression	33 semaines	
			Survie médiane	56 semaines	
			Neutropénie grade 3	17 %	
			Anémie grade 3	16 %	
			Thrombocytopénie grade 2	6 %	
Nausées grade 2	31 %				

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Neri B et al. Weekly paclitaxel and epirubicin in the treatment of symptomatic hormone-refractory advanced prostate carcinoma: report of a phase II trial. Anticancer Drugs. 2005 Jan;16\(1\):63-6](#)
2. [Ersoy H et al. Comparison of three different chemotherapy regimens containing epirubicin in hormone-refractory prostate cancer patients. Scientific WorldJournal 2008 Jun 13;8:586-97](#)
3. [Petrioli R et al. Weekly docetaxel and epirubicin in treatment of advanced hormone-refractory prostate cancer. Urology 2007 Jan;69\(1\):142-6](#)
4. [Bedano PM et al. Phase II study of cisplatin plus epirubicin salvage chemotherapy in refractory germ cell terms. J Clin Oncol. 2006 Dec 1;24\(34\):5403-7](#)

5. [Lotz JP et al. Sequential high-dose chemotherapy protocol for relapsed poor prognosis germ cell tumors combining two mobilization and cytoreductive treatments followed by three high-dose chemotherapy regimens supported by autologous stem cell transplantation. Results of the phase II trial multicentric TAXIF trial. Ann oncol. 2005 Mar;16\(3\):411-8 Epub 2005 Jan 19](#)
6. [Lehmann J et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer : results of a randomized, multicenter, phase III trial \(AUO-AB 05/95\). J Clin Oncol. 2005 Aug 1;23\(22\):4963-74. Epub 2005 Jun 6](#)
7. [Tsavaris N et al. Methotrexate-paclitaxel-epirubicin-carboplatin \(M-TEC\) combination chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: an open label phase II study. J Chemother. 2005 Aug;17\(4\):441-8](#)

Tumeur germinale du testicule en échec d'au moins deux lignes de traitement en association à l'oxaliplatine

Les protocoles de type GEMOX permettent 17 à 45 % de réponses avec des taux de réponse complète allant de 4 % à 17 % chez des patients précédemment lourdement prétraités et réfractaires au cisplatine.

Ces séries comportent une majorité de patients porteurs de tumeurs germinales testiculaires dont la réponse est meilleure que celle des patients avec d'autres localisations, en particulier médiastinales. Le taux de réponse globale est supérieur en association.

Cependant, ces données ne permettent pas à l'heure actuelle de recommander l'utilisation de ce type d'approche.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat
Bokemeyer 2008 [1]	Phase II Cancer du testicule réfractaire au cisplatine ou en rechute multiple En association N= 41	Gemcitabine : 800 mg/m ² J1, 8 Oxaliplatine : 130 mg/m ² J 1 Paclitaxel : 80 mg/m ² J1, 8	Réponse globale	51 %
			Réponse complète	5 %
			Réponse partielle marqueur négatif	34 %
			Réponse partielle marqueur positif	12 %
			Leucocytopénie grade 3-4	15 %
			Anémie	7 %
			Thrombocytopénie	49 %
De Giorgi 2006 [2]	Phase II Tumeurs germinales non séminomateuses réfractaires au cisplatine ou en rechute multiple En association N= 18 (12 patients atteints cancers des testicules)	Gemcitabine : 1 250 mg/m ² J1, 8 Oxaliplatine : 130 mg/m ² J1 tous les 21 j	Réponse globale	17 %
			Réponse complète	17 %
			Stabilisation	17 %
			Progression	66 %
			Leucocytopénie grade 3-4	39 %
			Anémie	11 %
			Thrombocytopénie	22 %
Kollmansberger 2004 [3]	Phase II Tumeurs germinales non séminomateuses réfractaires au cisplatine ou en rechute multiple N = 35 (30 patients atteints cancers des testicules)	Gemcitabine 1 000 mg/m ² J1, 8 Oxaliplatine 130 mg/m J1 tous les 28 j	Réponse globale	45 %
			Réponse complète	6 %
			Réponse partielle marqueur négatif	12 %
			Réponse partielle marqueur positif	27 %
			Leucocytopénie grade 3-4	55 %
			Anémie	11 %
			Thrombocytopénie	48 %

Pectasides 2004 [4]	Phase II Tumeurs germinales non séminomateuses réfractaires au cisplatine ou en rechute multiple	Gemcitabine 1 000 mg/m ² J1, 8 Oxaliplatine 130 mg/m J1 tous les 21 j	Réponse globale	32 %
			Réponse complète	14 %
			Réponse partielle	18 %
			Leucocytopénie grade 3-4	62 %
			Anémie	21 %
			Thrombocytopénie	41 %
N = 28 (27 patients atteints cancers des testicules)				

Adénocarcinome prostatique avancé ou métastatique résistant à la castration*

Dans plusieurs études de phase II, l'activité de la gemcitabine seule ou en association est très limitée avec une toxicité non négligeable.

De plus, la variabilité des associations testées et le faible nombre de patients ne permettent pas de conclure sur le rapport bénéfique / risque.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat
Di Lorenzo 2007 [5]	Phase II Cancer de la prostate hormono- résistant Patients prétraités avec régime à base de docetaxel En association N= 22	Gemcitabine : 1 000 mg/m ² tous les 14 jours Prednisone : 10 mg/j J1 à J5 Acide zoledronique : 4mg tous les 28 jours	Réponse PSA (diminution > 50 %)	23 %
			Réponse partielle	14 %
			Maladie stable	43 %
			Diminution de la douleur	23 %
			Neutropénie grade 3	18 %
Cricca 2006 [6]	Phase II Cancer de la prostate hormono- résistant En association N= 43	Mitoxantrone : 8 mg/m ² J1 Gemcitabine : 800 mg/m ² J1-J8 Prednisone : 10 mg/j	Réponse partielle	38 %
			Maladie stable	41 %
			Maladie en progression	21 %
			Diminution de la douleur	36 %
			Survie médiane	15 mois
			Suivie à un an	61 %
			Neutropénie grade 3-4	12 %
			Fièvre neutropénique	0 %

* Hormono-résistant.

Rodney 2006 [7]	Phase II Cancer de la prostate hormono- résistant Patients prétraités avec régime à base de taxane En association N= 16	Gemcitabine: 800 mg/m ² J1-J8 Capecitabine: 800 mg/m ² J1 à J14 Toutes les 3 semaines	Réponse PSA (diminution > 50 %)	0 patient
			Thrombocytopénie grade 3	3 patients
			Neutropénie grade 3	4 patients
			Infection grade 3	3 patients
			Réduction de dose	8 patients
Morant 2000 [8]	Phase II Cancer de la prostate hormono- résistant N= 43	Gemcitabine : 1 200 mg/m ² puis 1 000 mg/m ² /semaine du a toxicité hématologique	Réponse	7 %
			Réponse complète	1 patient
			Réponse partielle	3 patients
			Temps jusqu'à échec de traitement (RR)	8.7 mois
			Temps jusqu'à échec de traitement (CR)	6.6 mois
			Temps jusqu'à échec de traitement (PR)	≥ 9.3 mois
			Maladie stable	16 %
			Durée maladie stable	7.1 mois
			Réduction de dose	48 %
			Fatigue	41 patients

Adénocarcinome rénal avancé ou métastatique

Dans une étude de phase II [9], l'activité de l'association gemcitabine/capecitabine est modeste avec une toxicité hématologique importante (83 % neutropénie).

L'addition de l'interferon alpha et de l'interleukine 2 à la gemcitabine/5-FU [14], n'augmente pas l'activité dans les cancers du rein métastatique. La toxicité de cette association est également plus importante.

Dans une étude de phase II [15], l'ajout du cisplatine au doublet gemcitabine/5-FU n'améliore pas le taux de réponse et augmente la toxicité.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat
Tannir 2008 [9]	Phase II Cancer du rein métastatique Patients prétraités En association N= 84	Gemcitabine : 1 000 mg/m ² Capecitabine : 830 mg/m ²	Réponse globale	8.4 %
			Réponse complète	1 patient
			Réponse partielle	6 patients
			Survie sans progression	4.6 mois
			Survie globale	17.9 mois
			Neutropénie grade 3-4	83 %
			Syndrome main-pieds grade 2	13 %
			Thrombocytopénie grade 3-4	12 %
			Fatigue grade 3-4	8 %
			Mucositis grade 2	6 %

Stadler 2006 [10]	Phase II Cancer du rein métastatique En association N= 60	Gemcitabine : 1 000 mg/m ² Capecitabine : 830 mg/m ²	Réponse	11 %
			Survie médiane	14.5 mois
			Neutropénie grade 3-4	45 %
			Fatigue grade 2	32 %
			Nausée grade 2	29 %
			Syndrome main/pied grade 2	39 %
			Diarrhée grade 2	22 %
Waters 2004 [11]	Phase II Cancer du rein métastatique En association Patients prétraités N= 21	Gemcitabine : 1 200 mg/m ² Capecitabine : 1 300 mg/m ²	Réponse globale	15.8 %
			Réponse complète	0 patient
			Réponse partielle	3 patients
			Temps jusqu'à progression de la maladie	7.6 mois
			Survie médiane	14.2 mois
			Neutropénie grade 3-4	57 %
Porta 2004 [12]	Cancer du rein avancé Phase II 2 ^{ème} ligne Association Oxaliplatine + Gemcitabine N= 42	90 mg/m ² J1 (oxaliplatine) 1 000 mg/m ² J1, J8 (gemcitabine) Toutes les 3 semaines	Réponse complète	0 patient
			Réponse partielle	6 patients
			Stabilisation	11 patients
			Progression de la maladie	25 patients
			Temps de progression	2.5 mois
			Survie globale	9.5 mois
			Toxicité grade 4	1 patient
Neri 2002 [13]	Phase II Cancer du rein métastatique En association N= 16	Gemcitabine : 1 000 mg/m ² Interferon alpha: 3MU Interleukine 2 : 4.5 million IU	Réponse globale	28 %
			Réponse complète	1 patient
			Réponse partielle	3 patients
			Maladie stable	47 %
			Durée de réponse complète	24 mois
			Durée de réponse partielle	16 mois
			Survie médiane	20 mois
			Temps jusqu'à progression de la maladie	14 mois
Neutropénie grade 3	1 patient			

Ryan 2002 [14]	Phase II Cancer du rein métastatique En association N= 41	Gemcitabine : 600 mg/m ² 5-FU : 200 mg/m ² réduit à 150 mg/m ² pour toxicité Interferon alpha : 10MU Interleukine 2 : 11 millions UI	Réponse globale	14.6 %
			Réponse complète	1 patient
			Réponse partielle	5 patients
			Temps jusqu'à progression de la maladie	6.6 mois
			Survie médiane	20.6 mois
			Toxicité non hématologique	75-90 %
George 2002 [15]	Phase II Cancer du rein métastatique En association N= 21	Gemcitabine : 600 mg/m ² 5-FU Cisplatine : 20 mg/m ²	Réponse globale	5 %
			Réponse complète	0 patient
			Réponse partielle	1 patient
			Survie médiane	10 mois
			Survie à un an	35 %
			Myélosuppression grade 3-4	43 %
Rini 2000 [16]	Phase II Cancer du rein métastatique En association N= 41	Gemcitabine : 600 mg/m ² 5-FU : 150 mg/m ²	Réponse globale	17 %
			Réponse complète	0 patient
			Réponse partielle	7 patients
			Survie sans progression	28.7 mois

Tumeurs superficielles de la vessie, en instillation intravésicale, en cas d'échec du BCG

Deux études de seconde ligne [17-18] montrent une activité de la gemcitabine en instillation intravésicale. Il n'existe pas de série comparant son efficacité à celle de la mitomycine qui est actuellement considérée comme un standard.

Auteur	Type Étude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Dalbagni 2006 [17]	Phase II patients résistants au BCG (CIS réfractaires, T1 non réséqué multiples, Ta non contrôlé) N = 30	2 cycles bi hebdomadaires de gemcitabine intravésicale 2 g / 100 ml pendant 3 cycles séparés d'une semaine.	19 mois	Réponse globale	73 %
				Réponse complète	50 %
				Réponse partielle	23 %
				Cystectomie	20,5 % à 1 an
				Dysurie grade 2-3	30 %

Mohanty 2008 [18]	Phase II pTa-pT1 G1-3 récidivant après BCG N = 35	Gemcitabine 2 000 mg / m ² 6 semaines	Réponse complète 18 mois	60 %
			Récidives superficielles à 18 mois	31 %
			Récidive invasive à 18 mois	9 %
			Nausées	11 %
			Cystite	11 %
			Hématurie	3 %
			Neutropénie	3 %

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Bokemeyer C. et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors : a study of the German Testicular Cancer Study Group. Ann Oncol. 2008 Mar;19\(3\):448-53. Epub 2007 Nov 15](#)
2. [De Giorgi U, et al. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. Eur Urol. 2006 Nov;50\(5\):1032-8; discussion 1038-9. Epub 2006 May 23.](#)
3. [Kollmannsberger C. et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer : a study of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2004 Jan 1;22\(1\):108-14](#)
4. [Pectasides D et al. Gemcitabine and oxaliplatin \(GEMOX\) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors : a phase II study. Ann Oncol. 2004 Mar;15\(3\):493-7](#)
5. [Di Lorenzo G et al. Phase II trial of gemcitabine, prednisone, and zoledronic acid in pretreated patients with hormone refractory prostate cancer. Urology 2007 Feb;69\(2\):347-51](#)
6. [Cricca A et al. Gemcitabine plus mitoxantrone and prednisone in the palliative treatment of hormone-resistant prostate cancer \(HRPC\): A phase II study \(GOAM 01.01 study\). Anticancer Res. 2006 May-Jun;26\(3B\):2301-6](#)
7. [Rodney A et al. Phase II study of capecitabine combined with gemcitabine in the treatment of androgen-independent prostate cancer previously treated with taxanes. Cancer 2006 May 15;106\(10\):2143-7](#)
8. [Morant R. et al. Response and palliation in a phase II trial of gemcitabine in hormone-refractory metastatic prostatic carcinoma. Swiss Group for Clinical Cancer Research \(SAKK\). Ann Oncol. 2000 Feb;11\(2\):183-8](#)
9. [Tannir NM et al. A phase II trial of gemcitabine plus capecitabine for metastatic renal cell cancer previously treated with immunotherapy and targeted agents. J Urol. 2008 Sept;180\(3\):867-72; discussion 872. Epub 2008 Jul 17](#)
10. [Stadler WM et al. A phase II study of gemcitabine and capecitabine in metastatic renal cancer: a report of Cancer and Leukemia Group B protocol 90008. Cancer 2006 Sept 15;107\(6\):1273-9](#)
11. [Waters JS et al. Phase II clinical trial of capecitabine and gemcitabine chemotherapy in patients with metastatic renal carcinoma. Br J Cancer. 2004 Nov 15;91\(10\):1763-8](#)
12. [Porta C et al. Gemcitabine and oxaliplatin in the treatment of patients with immunotherapy-resistant advanced renal cell carcinoma : final results of a single-institution phase II study. Cancer 2004 May 15;100\(10\):2132-8](#)

13. [Neri B et al. Phase II trial of weekly intravenous gemcitabine administration with interferon and interleukin-2 immunotherapy for metastatic renal cell cancer. J Urol. 2002 Sep;168\(3\):956-8](#)
14. [Ryan CW. A phase II trial of intravenous gemcitabine and 5-fluorouracil with subcutaneous inteleukin-2 and interferon-alpha in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer 2002 May 15;94\(10\):2602-9](#)
15. [George CM et al. A phase II trial of weekly intravenous gemcitabine and cisplatin with continuous infusion fluorouracil in patients with metastatic renal cell carcinoma. Ann Oncol. 2002 Jan;13\(1\):116-20](#)
16. [Rini BI et al. Phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil in patients with metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2000 Jun;18\(12\):2419-26](#)
17. [Dalbagni G, et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guérin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. J Clin Oncol. 2006 Jun 20;24\(18\):2729-34.](#)
18. [Mohanty NK, et al. Intravesicle gemcitabine in management of BCG refractory superficial TCC of urinary bladder-our experience. Urol Oncol. 2008 Nov-Dec;26\(6\):616-9.](#)
19. [Sylvester RJ, A.P et al. Bacillus calmette-querin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials, J Urol 174 \(2005\) 86-91; discussion 91-82.](#)

Tumeur germinale du testicule en rechute ou en progression après une 1^{ère} ligne de traitement, en association à l'ifosfamide et à un sel de platine

L'activité du paclitaxel est largement étudiée. Les premiers travaux réalisés en monothérapie débouchaient sur des taux de rémission complète de 11 % à 26 % (Motzer, JCO 1994 ; Bokemeyer, Ann Oncol 1998 ; Sandler, Cancer 1998).

Les résultats publiés sont nettement supérieurs lorsque le paclitaxel est utilisé en association à l'ifosfamide +/- cisplatine (schémas IP ou TIP). Dans ces différents essais, ces schémas étaient utilisés en chimiothérapie conventionnelle, ou dans le cadre d'une stratégie d'intensification avec ré-injection de cellules souches périphériques.

Ces données ne permettent pas à l'heure actuelle de recommander l'utilisation de ce type d'approche.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Kondagunta 2007 [1]	Phase II En association Cancer cellules germinales métastatique Rechute après traitement conventionnel N= 48	Paclitaxel : 200 mg/m ² Ifosfamide : 2 000 mg/m ² Carboplatine / Etoposide Cellules souches périphériques	40 mois	Réponse complète	55 %
				Rechute	6 patients
				Survie sans progression	51 %
Kondagunta 2005 [2]	Phase II En association Cancer cellules germinales métastatique Rechute après traitement conventionnel N= 46	Paclitaxel : 250 mg/m ² Ifosfamide : 1 500 mg/m ² Cisplatine : 25 mg/m ²	69 mois	Réponse complète	70 %
				Survie globale	63 %
				Survie sans progression à 2 ans	65 %
Mardiak 2005 [3]	Phase II En association Cancer cellules germinales métastatique Rechute après traitement conventionnel N= 17	Paclitaxel : 175 mg/m ² Ifosfamide : 1 200 mg/m ² Cisplatine : 20 mg/m ²		Réponse complète	41 %
				Survie sans maladie à 2 ans	47 %
				Granulocytopénie grade 3-4	8 %
				Neutropénie fébrile	7 %

Mead 2005 [4]	Phase II En association Cancer cellules germinales métastatique rechute après chimiothérapie BEP N= 43	Paclitaxel : 175 mg/m ² Ifosfamide : 1 000 mg/m ² Cisplatine : 20 mg/m ²	Réponse complète	18 %
			Réponse partielle	42 %
			Réponse globale	60 %
			Survie globale à 1 an	70 %
			Survie sans échec	36 %
Rick 2001 [5]	Phase II En association Cancer cellules germinales métastatique rechute après traitement conventionnel N= 80	Paclitaxel : 175 mg/m ² Ifosfamide : 1 200 mg/m ² Cisplatine : 20 mg/m ² Carboplatine / Etoposide / Thiotepa Cellule souche périphérique	Réponse globale	69 %
			Maladie stable	6.25 %
			Maladie en progression	23.75 %
			Décès	1 patient
			Survie globale à 3 ans	30 %
			Survie sans échec	25 %
			Neurotoxicité périphérique grade 2-4	29 %
			Paresthésie grade 2-4	24 %
			Toxicité cutanée grade 2-3	15 %
Motzer 2000 [6]	Phase II En association Cancer cellules germinales métastatique en rechute après traitement conventionnel N= 30	Paclitaxel : 175 à 250 mg/m ² Ifosfamide : 1 200 mg/m ² Cisplatine : 20 mg/m ²	Réponse complète	77 %
			Réponse partielle	1 patient
			Réponse globale	80 %
			Rechute	2 patients
			Réponse durable à 33 mois	73 %
Motzer 2000 [7]	Phase II En association Cancer cellules germinales métastatique en rechute après traitement conventionnel N= 37	Paclitaxel : 200 mg/m ² Ifosfamide : 2 000 mg/m ² Carboplatine / Etoposide Cellule souche périphérique	Réponse complète	57 %
			Réponse globale	62 %
			Survie sans progression à 2 ans	49 %

Carcinome urothélial avancé ou métastatique, après échec des traitements de référence

Un essai de phase II randomisé [8], incluant 27 patients, compare deux schémas associant paclitaxel et gemcitabine (paclitaxel 175 mg/m² J1, gemcitabine 1 000 mg/m² J1 et J8, tous les 21 jours versus paclitaxel 120 mg/m² J2 et gemcitabine 1 250 mg/m² J1, tous les 14 jours) en 2^{de} ligne thérapeutique (après schéma à base de cisplatine). Les médianes de survie sans progression et de survie globale ne diffèrent pas significativement (11 vs 6 mois et 13 vs 9 mois respectivement). Le taux de réponse global observé est de 44 % dans cet essai.

Un essai de phase II [9] teste l'association paclitaxel 200 mg/m² et carboplatine AUC 5 (tous les 21 jours), chez des patients pré-traités par cisplatine. Sur les 44 patients inclus, le taux global de réponse observé est de 16 %, la médiane de survie sans progression est de 4 mois et la médiane de survie globale de 6 mois.

Ces deux études de phase II montrent des taux de réponses globales variant entre 16 % et 40 %. Ces résultats doivent être confirmés par des études complémentaires et ne sont pas suffisants à l'heure actuelle pour recommander l'utilisation du paclitaxel dans cette situation.

Adénocarcinome prostatique avancé ou métastatique résistant à la castration^{*}, lorsque le docetaxel ne peut être utilisé

L'efficacité du docetaxel est clairement démontrée, justifiant son AMM dans les formes hormono-résistantes.

Néanmoins, de nombreux essais de phase II [10-15] montrent l'activité du paclitaxel dans le cancer de la prostate hormono-résistant. Plusieurs associations ont été étudiées ; la plus fréquente est l'association paclitaxel-estramustine (+/- carboplatine).

Dans un essai de phase II, l'association paclitaxel/estramustine/etoposide oral est jugée trop toxique [16].

Ces données démontrent de l'utilisation du paclitaxel dans le cancer hormono-résistant de la prostate, chez les patients ne pouvant pas bénéficier du traitement de référence (docetaxel).

Cependant ces résultats doivent être confirmés par d'autres essais.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Kondagunta GV et al. Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. J Clin Oncol. 2007 Jan 1;25\(1\):85-90](#)
2. [Kondagunta GV et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. J Clin Oncol. 2005 Sept 20;23\(27\):6549-55](#)
3. [Mardiak J et al. Paclitaxel plus ifosfamide and cisplatin in second-line treatment of germ cell tumors: a phase II study. Neoplasma. 2005;52\(6\):497-501](#)
4. [Mead GM et al. A phase II trial of TIP \(paclitaxel, ifosfamide and cisplatin\) given as second-line \(post-BEP\) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. Br J Cancer. 2005 Jul 25;93\(2\):178-84](#)
5. [Rick O et al. Salvage treatment with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin plus high-dose carboplatin, etoposide, and thiotepa followed by autologous stem-cell rescue in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. J Clin Oncol. 2001 Jan 1;19\(1\):81-8](#)
6. [Motzer RJ et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. J Clin Oncol. 2000 Jun;18\(12\):2413-8](#)
7. [Motzer RJ, et al. Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. J Clin Oncol. 2000 Mar;18\(6\):1173-80.](#)
8. [Fechner G, Siener R, Reimann M et al. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma. Int J Clin Pract 2006, 60 : 27-31.](#)
9. [Vaishampayan U, Faulkner J, Small E et al. Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in cisplatin-pretreated advanced transitional cell carcinoma. Cancer 2005, 104 : 1627-32.](#)

* Hormono-résistant.

10. [Chiappino I, Destefanis P, Addeo A et al. Activity of weekly paclitaxel in advanced hormone-refractory prostate cancer. Am J Clin Oncol 2007, 30 : 234-8.](#)
11. [Berry W, Friedland D, Fleagle J et al. A phase II study of weekly paclitaxel, estramustine, carboplatin in hormone refractory prostate cancer. Clin Genitourin Cancer 2006, 5 : 131-7.](#)
12. [Cabrespine A, Guy L, Khenifar E et al. Randomized phase II study comparing paclitaxel and carboplatin versus mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer. Urology 2006, 67 : 354-9.](#)
13. [Segawa T, Kamoto T, Kinoshita H et al. Monthly paclitaxel and carboplatin with oral estramustine phosphate in patients with hormone-refractory prostate cancer. Int J Clin Oncol 2005, 10 : 333-7.](#)
14. [Berry W, Hathorn J, Dakhil S et al. Phase II randomised trial of weekly paclitaxel with or without estramustine phosphate in progressive, metastatic, hormone-refractory prostate cancer. Clin Prostate Cancer 2004, 3 : 104-11.](#)
15. [Vaughn D, Brown A, Harker W et al. Multicenter phase II study of estramustine phosphate plus weekly paclitaxel in patients with androgen independent prostate carcinoma. Cancer 2004, 15 : 746-50.](#)
16. [Meluch A, Greco F, Morrissey L et al. Weekly paclitaxel, estramustine phosphate, and oral etoposide in the treatment of hormone-refractory prostate carcinoma. Results of a Minnie Pearl Network phase II trial. Cancer 2003, 98 : 2192-8.](#)
17. [Solit D, Morris M, Slovin S et al. Clinical experience with intravenous estramustine phosphate, paclitaxel and carboplatin in patients with castrate, metastatic prostate adenocarcinoma. Cancer 2003, 98 : 1855-62.](#)
18. [Vaishampayan U, Fontana J, Du W et al. An active regimen of weekly paclitaxel and estramustine in metastatic androgen-independent prostate cancer. Urology 2002, 60 : 1050-4.](#)
19. [Urakami S, Igawa M, Kikuno N et al. Combination chemotherapy with paclitaxel, estramustine and carboplatin for hormone-refractory prostate cancer. J Urol 2002, 168 : 2444-50.](#)
20. [Kelly W, Curley T, Slovin S et al. Paclitaxel, estramustine phosphate and carboplatin in patients with advanced prostate cancer. J Clin Oncol 2001, 19 : 44-53.](#)
21. [Hudes G, Nathan F, Khater C et al. Phase II trial of 96 hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1997, 15 : 3156-63.](#)

Carcinome urothélial avancé ou métastatique en 1^{ère} ligne, si traitement MVAC non utilisable

En 1^{ère} ligne métastatique, un essai de phase III randomisé [4] a comparé sur 220 patients l'association docetaxel/cisplatine au schéma MVAC. Le taux de réponse globale (37 % vs 54 %), la médiane de survie sans progression (6,1 vs 9,4 mois) et la médiane de survie globale (9,3 vs 14,1 mois) étaient significativement supérieurs dans le bras MVAC.

Bien que la toxicité paraisse inférieure, l'activité du docetaxel en association au cisplatine est significativement inférieure, ce qui entraîne une perte de chance pour le patient.

L'association cisplatine-gemcitabine est actuellement le standard dans cette situation, disposant par ailleurs d'une AMM [7]. La triple association cisplatine, gemcitabine et docetaxel n'est étudiée que dans un essai de phase II [3].

Dans deux essais de phase II, l'association docetaxel/gemcitabine donne respectivement des taux de réponse de 33 % et 51 % [2-1].

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat
Ardavanis 2005 [1]	Phase II En association : Docetaxel + Gemcitabine 1 ^{ère} ligne N= 31	Docetaxel : 75 mg/m ² Gemcitabine : 1 000 mg/m ²	Réponse globale	51.6 %
			Réponse complète	12.9 %
			Réponse partielle	38.7 %
			Maladie stable	16.1 %
			Temps jusqu'à progression	8 mois
			Survie globale	15 mois
			Survie à un an	60 %
			Anémie grade 3-4	6.7 %
			Thrombocytopénie grade 3-4	4.9 %
			Neutropénie grade 3-4	27.6 %
			Neutropénie fébrile	6.1 %
Gitlitz 2003 [2]	Phase II En association Docetaxel + Gemcitabine N= 27	Docetaxel : 80 mg/m ² puis 60 mg/m ² Gemcitabine : 800 mg/m ²	Réponse globale	33.3 %
			Réponse complète	7.4 %
			Réponse partielle	25.9 %
			Durée de réponse	20 semaines
			Survie globale	52 semaines
			Neutropénie grade 3	37 %
			Neutropénie grade 4	22.2 %
			Pectasides 2002 [3]	Phase II En association Docetaxel + Gemcitabine + Cisplatine 1 ^{ère} ligne N= 35
Réponse complète	28.5 %			
Réponse partielle	37.1 %			
Temps jusqu'à progression	8.9 mois			
Survie globale	15.5 mois			
Durée de réponse	10.2 mois			
Anémie grade 3-4	20 %			
Thrombocytopénie grade 3-4	25.7 %			
Neutropénie grade 3-4	28.5 %			
Neutropénie fébrile	14.3 %			

Bamias 2004 [4]	Phase III Randomisée Docetaxel + Cisplatine (DC ; n=111) vs. MVAC (n=109) N= 220	Docetaxel : 75 mg/m ² Cisplatine : 75 mg/m ²		MVAC	DC	p
			Réponse globale	54.2 %	37.4 %	0.17
			Temps jusqu'à progression	9.4 mois	6.1 mois	0.003
			Survie globale	14.2 mois	9.3 mois	0.026
			Neutropénie grade 3-4	35.4 %	19.2 %	0.006
			Thrombocytopénie grade 3-4	5.7 %	0.9 %	0.046
			Sepsis neutropénique	11.6 %	3.8 %	0.001

Cancer de la prostate en situation adjuvante et Adénocarcinome prostatique avancé ou métastatique naïf de traitement hormonal, en association à la castration

Dans ces indications, des essais de phase III randomisés sont en cours [5-6-7]. Dans l'attente des résultats, l'utilisation du docetaxel ne peut être acceptée en dehors de protocoles de recherche clinique.

Adénocarcinome rénal avancé ou métastatique

Deux essais de phase II ont testé le docetaxel dans le cancer du rein avancé [8-9]. Les taux de réponse observés étaient respectivement de 0 % et 3 %.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat
Mertens 1994 [8]	Phase II N= 20	Docetaxel : 100 mg/m ²	Réponse globale	0 %
			Réponse mixte	1 patient
			Neutropénie	42 /60 cycles
			Réaction hypersensibilité	55 %
Bruntsch 1994 [9]	Phase II N= 32	Docetaxel : 100 mg/m	Réponse partielle	1 patient
			Effets secondaires	Neutropénie, hypersensibilité

Tumeur germinale du testicule, tous stades

Seulement des études de cas [10-11] rapportent l'utilisation du docetaxel dans les cancers du testicule.

Carcinome urothélial avancé ou métastatique, après échec des traitements de référence.

Un essai de phase II, incluant 29 patients, teste l'association gemcitabine/docetaxel chez des patients pré-traités [12]. Le taux de réponse globale est de 17 %, avec une médiane de survie globale à 7,7 mois.

Dans la même indication, l'association docetaxel/ifosfamide (n=22) présente un taux de réponse globale de 25 % [13].

Avec le docetaxel en monothérapie à 100 mg/m² (n=30), le taux de réponse globale est estimé à 13 % [14].

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Ardavanis A et al. Gemcitabine and docetaxel as first-line treatment for advanced urothelial carcinoma: a phase II study. Br J Cancer. 2005 Feb 28;92\(4\):645-50](#)
2. [Gitlitz BJ et al. A phase II study of gemcitabine and docetaxel therapy in patients with advanced urothelial carcinoma. Cancer. 2003 Nov 1;98\(9\):1863-9](#)
3. [Pectasides D et al. Weekly chemotherapy with docetaxel, gemcitabine and cisplatin in advanced transitional cell urothelial cancer: a phase II trial. Ann Oncol. 2002 Feb;13\(2\):243-50](#)
4. [Bamias A. et al. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor \(G-CSF\) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2004 Jan 15;\(2\):220-8. Epub 2003 Dec 9](#)
5. [Gravis G, Fizazi K, Joly F et al. Randomized phase III study comparing docetaxel and androgen deprivation therapy \(ADT\) versus ADT alone in androgen dependent metastatic prostate cancer \(GETUG 15/0403\): a French national multicentric study sponsored by the French Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. ASCO 2007.](#)
6. [Fizazi K, Gravis G, Culline S. The GETUG 12 trial, a phase III randomized trial of docetaxel-estramustine in high-risk localized prostate cancer : clinical design and current status. ASCO 2007](#)
7. [Oudard S, et al. Non-metastatic high-risk prostate cancer patients with biochemical relapse only after local treatment. A prospective randomized phase III study comparing hormonal therapy +/-docetaxel. Abstract 212, ASCO GU 2008](#)
8. [Mertens WC et al. Docetaxel in advanced renal carcinoma. A phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Ann Oncol. 1994 Feb;5\(2\):185-7](#)
9. [Bruntsch U. et al. Docetaxel \(Taxotere\) in advanced renal cell cancer. A phase II trial of the EORTC Early Clinical Trials Group. Eur J Cancer. 1994;30A\(8\):1064-7](#)
10. [Kume h, et al. Salvage combination chemotherapy with docetaxel, ifosfamide and cisplatin \(DIP\) : successful treatment of a case with metastatic testicular immature teratoma. Jpn J Clin Oncol. 2008 Feb;38\(2\):143-5.](#)
11. [Berruti A, et al. Durable complete remission after weekly docetaxel administration in a patient with mediastinal non-seminomatous germ-cell tumor refractory to cisplatin-based chemotherapy. Ann Oncol. 2003 Oct;14\(10\):1589-90.](#)
12. [Dreicer R, Manola J, Schneider D et al. Phase II trial of gemcitabine and docetaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. Cancer 2003, 97 : 2743-7.](#)
13. [Krege S, Rembrink V, Börgermann C et al. Docetaxel and ifosfamide as second-line treatment for patients with advanced or metastatic urothelial cancer after failure of platinum chemotherapy: a phase II study. J Urol 2001, 165 : 67-71.](#)
14. [Mc Caffrey J, Hilton S, Mazumdar M et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. J Clin Oncol 1997, 15 : 1853-7.](#)

EXPERTS ET GROUPES DE TRAVAIL AYANT PARTICIPÉ À CES TRAVAUX

Groupe Médico-Pharmaceutique

Groupe de Travail « Urologie » :

Stéphane CULINE, coordonateur du groupe de travail « Urologie », Oncologue médical, Créteil

Samuel LIMAT, Pharmacien, Besançon

Claude LINASSIER, Pharmacien, Tours

Pierre MONGIAT-ARTUS, Urologue, Paris

Catherine MONTAGNIER-PETRISSANS,

Pharmacien, Paris

Christian RICHE, responsable

« pharmacovigilance », Pharmacologue, Brest

Xavier ARMOIRY, Pharmacien, Lyon

David ASSOULINE, Oncologue médical, Grenoble

Alain ASTIER, Pharmacologue, Créteil

Dominique BREILH, Pharmacien, Bordeaux

Thierry CONROY, Oncologue, Vandoeuvre-les-Nancy

David COEFFIC, Oncologue médical, Grenoble

Fabienne DIVANON, Pharmacien, Caen

Jean-Yves DOUILLARD, Oncologue médical, Nantes

Pierre FUMOLEAU, Oncologue médical, Dijon

Jean GENEVE, Oncologue médical, Paris

Marie-Caroline HUSSON, Pharmacien, Le Kremlin- Bicêtre

Norbert IFRAH, Onco-hématologue, Angers

Dominique JAUBERT, Oncologue médical, Bordeaux

Jean-François LATOUR, Pharmacien, Lyon

Isabelle MADELEINE-CHAMBRIN, Pharmacien, Paris

Michel MARTY, Oncologue médical, Paris

Aline MOUSNIER, Pharmacien, Nice

Catherine OLLIVIER, Pharmacien, Caen

Muriel PAUL, Pharmacien, Créteil

Frédéric PINGUET, Pharmacien, Montpellier

Christine PIVOT, Pharmacien, Lyon

Eric PUJADE-LAURAIN, Oncologue médical, Paris

Marie-Claude SAUX, Pharmacien, Pessac

Jean-François TOURNAMILLE, Pharmacien, Tours

Marie-Christine WORONOFF-LEMSI,

Pharmacien, Besançon

Comité de Lecture

Gérard BENOIT, Urologue et Oncologue médical, Kremlin-Bicêtre

Olivier CUSSENOT, Chirurgien urologue et Oncologue médical, Paris

Philippe DEGUIRAL, Oncologue médical, Saint Nazaire

Catherine DONAMARIA, Pharmacien, Bordeaux

Jean-Pierre DROZ, Oncologue médical, Lyon

Gwenaëlle GRAVIS MESCAM, Oncologue médical, Marseille

Nadine HOUEDE, Oncologue médical, Bordeaux

François LEMARE, Pharmacien, Paris

Sophie TARTAS, Oncologue médical, Lyon

AFSSAPS : Le *GTOH* du 15 mai 2009 (Groupe de Travail en Onco-Hématologie) présidé par Michel Marty, le *Comité de Qualification* du 9 juin 2009 présidé par Charles Caulin et la *Commission d'AMM* du 25 juin 2009 présidée par Daniel Vittecoq n'ont pas émis de veto.

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

HAS : La Commission de Transparence du 24 juin 2009 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

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