



RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE HORS GHS

PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES HORS GHS

CARCINOMES EPIDERMOIDES DE LA TÊTE ET DU COU

DATE DE PUBLICATION : Mars 2010



SOMMAIRE

PRÉAMBULE	3
SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX DE LA LISTE « HORS-GHS » DANS LES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES DE LA TÊTE ET DU COU	5
▶ ERBITUX® - Cetuximab	6
▶ TAXOTERE® - Docetaxel	7
ANNEXE	9
SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNÉES NE PERMET PAS	9
L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE	9
ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 22 JUIN 2009	9
▶ ALIMTA® - Pemetrexed	10
▶ AVASTIN® - Bevacizumab	14
▶ CAELYX® - Chlorhydrate de doxorubicine liposomale pegylée	18
▶ CAMPTO® - Irinotecan	22
▶ ERBITUX® - Cetuximab	24
▶ TAXOTERE® - Docetaxel	34
▶ TOMUDEX® - Raltitrexed	64
Experts et groupes de travail ayant participé à ces travaux	69

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)
- Situation temporairement acceptable : Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT)
- Situation non acceptable : rapport bénéfice/risque défavorable.

La classification en situation temporairement acceptables et non acceptables est basée sur l'analyse des données cliniques disponibles à la date du 22 juin 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 situation 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 association, les situations relevant des trois catégories sont présentées de façon synthétique dans une première page.

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

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

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

De façon pratique, il est donc nécessaire :

- que l'opportunité de la prescription ait été évaluée, au cas par cas, dans le cadre de pratiques pluridisciplinaires (réunion de concertation pluridisciplinaire RCP en 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 :

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 carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, ne sont pas mentionnées dans ce référentiel.

Précisions concernant le Référentiel de Bon Usage des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou :

Les situations cliniques identifiées ont été les suivantes :

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou au stade localement avancés opérables ou inopérables :
 - chimiothérapie d'induction
 - radiochimiothérapie concomitante
- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute locorégionale et/ou métastatiques.

SYNTHESE DE L'EVALUATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX DE LA LISTE « HORS-GHS » DANS LES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES DE LA TÊTE ET DU COU

(**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché ; **PTT** : Protocoles Thérapeutiques Temporaires ou situations temporairement acceptables ; **SNA** : Situations Non Acceptables)

CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES DE LA TÊTE ET DU COU	AMM	PTT	SNA
▶ ERBITUX® - cetuximab			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erbitux® est indiqué dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou <ul style="list-style-type: none"> - en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée, - en association avec la chimiothérapie à base de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique. 	X X		
▶ TAXOTERE® - docetaxel			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Taxotere® en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aéro-digestives supérieures. ▪ Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, lourdement pré-traités et en rechute, en association à la vinorelbine injectable. 	X		X

▶ ERBITUX® - CETUXIMAB	
Nom commercial	ERBITUX®
Dénomination commune internationale	CETUXIMAB
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	MERCK LIPHA SANTE
Présentation	5 mg/ml, solution pour perfusion
Date de publication	Mars 2010

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Erbitux® est indiqué dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou :
 - en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée,
 - en association avec la chimiothérapie à base de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

► TAXOTERE® - DOCETAXEL

Nom commercial	TAXOTERE®
Dénomination commune internationale	DOCETAXEL
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	SANOFI-AVENTIS
Présentation	20 mg ; 80 mg, solution à diluer et solvant pour perfusion
Date de publication	Mars 2010

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Taxotere® en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aéro-digestives supérieures.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Chimiothérapie des carcinomes localement avancés et /ou métastatique, en rechute

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, lourdement pré-traités et en rechute, en association à la vinorelbine injectable.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Chimiothérapie des carcinomes localement avancés et /ou métastatique, en rechute

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, lourdement pré-traités et en rechute, en association à la vinorelbine injectable

Une étude de phase II [1] portant sur 29 patients, aux objectifs multiples, a évalué l'efficacité et la toxicité de l'association docetaxel/vinorelbine injectable en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, lourdement pré-traités et en rechute.

Les résultats exprimés en termes de réponse font apparaître 10 % de réponse complète avec une durée médiane de réponse de 20 mois et 38 % de réponse partielle. La médiane de survie globale est de 10 mois.

Il existe une forte toxicité avec 100 % de neutropénie, 79 % de neutropénie grade 4 et 21 % de neutropénie grade 3, ainsi qu'une importante proportion de patients atteints d'infection grade 3-4. Ces résultats ne concernent que 12 des 29 patients.

Malgré le petit nombre de patients inclus, l'efficacité observée mise en parallèle avec des résultats parcellaires de sécurité, incite à considérer la balance bénéfice risque comme négative justifiant la qualification de situation non acceptable dans l'état des connaissances et sur le type de population étudiée.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
AIROLDI 2003 [1]	Phase II n= 29 Etude pharmacocinétique et évaluation de l'efficacité et de la toxicité de l'association docetaxel/vinorelbine injectable en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, lourdement pré-traités et en rechute.	Docetaxel : 80 mg/m ² + vinorelbine IV: 20 mg/m ² à J1, tous les 1 jours, pendant au maximum 6 cycles.	Taux de réponse globale : 49 %. Réponse complète : 3 (10 %) ; durée médiane de réponse complète : 20 mois. Réponse partielle : 11 (38 %). Durée médiane de réponse partielle : 5,5 mois. Médiane de survie globale : 10 mois (écart : 2 à 30 mois).	Toxicité sévère la plus fréquente : neutropénie avec - neutropénie grade 4 : 79 %. - neutropénie grade 3 : 21 %. Infections : - grade 4 : 7 %. - grade 3 : 14 %. observées chez les 12 premiers patients inclus.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Airoldi M, Cattel L, Marchionatti S, Recalenda V, Pedani F, Tagini V et al. Docetaxel and vinorelbine in recurrent head and neck cancer: pharmacokinetic and clinical results. Am J Clin Oncol 2003 August;26\(4\):378-81.](#)

ANNEXE

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

ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 22 JUIN 2009

Chimiothérapie d'induction

- Chimiothérapie d'induction, en association à la gemcitabine, avant radiochimiothérapie concomitante chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, en rechute, traités au préalable par radiochimiothérapie concomitante

Un essai publié de phase II, rapporté dans un abstract (ASCO 2008) [1], a évalué un traitement comprenant l'association gemcitabine-pemetrexed (chimiothérapie d'induction) chez des patients ayant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en rechute (patients ayant eu une radiochimiothérapie antérieure) et avant une radiochimiothérapie concomitante par pemetrexed-carboplatine.

Cet essai, qui a inclus 35 patients, n'a pas comparé l'association gemcitabine-pemetrexed à un traitement de contrôle. Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour évaluer de façon pertinente le rapport bénéfices-risques dans cette situation.

Radiochimiothérapie concomitante

- Radiochimiothérapie concomitante (après chimiothérapie d'induction), en association avec carboplatine, chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, en rechute, traités au préalable par radiochimiothérapie concomitante

Un essai de phase II publié sous forme d'abstract (ASCO 2008) [2], a évalué un traitement par radiochimiothérapie avec l'association pemetrexed-carboplatine chez des patients ayant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en situation de rechute ou métastatique et ayant une radiochimiothérapie antérieure, après une chimiothérapie d'induction par pemetrexed-gemcitabine.

Cet essai, qui a inclus 35 patients, n'a pas comparé l'association gemcitabine-pemetrexed à un traitement de contrôle. Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour évaluer de façon pertinente le rapport bénéfices-risques dans cette situation.

Chimiothérapie des carcinomes localement avancés et /ou métastatique, en rechute

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en 1^{ère} ligne de chimiothérapie en situation de rechute, en association au bevacizumab

Seuls deux essais de phases II [2-3], ayant fait l'objet d'abstracts récents, ont été retrouvés sur l'utilisation du pemetrexed en association au bevacizumab, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute chez des patients non pré-traités par chimiothérapie en situation de rechute, éventuellement pré-traités avec une ligne de chimiothérapie antérieure au moins 6 mois auparavant, en traitement curatif et n'ayant pas comporté de pemetrexed ni de bevacizumab.

Ces essais, qui ont inclus respectivement 25 et 14 patients, dont 22 patients et 11 patients évaluables pour la réponse, ont retrouvé des taux de réponse globale de 36 % et 45 %. Les résultats ont également montré des toxicités à type d'hémorragie grade 3 dans les deux études, ainsi que deux décès dans la première étude.

Les données actuellement disponibles sur l'association pemetrexed-bevacizumab ne permettent pas d'établir le rapport bénéfices-risques.

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés ou métastatiques, en rechute, en monothérapie

Un seul essai de phase II publié [1], incluant 35 patients, a été retrouvé sur l'utilisation du pemetrexed en monothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés ou métastatiques, en rechute.

Il s'agit d'un essai non comparatif, qui, pour 33 patients évaluable pour la réponse, a retrouvé un taux de réponse objective de 26,5 %. Des toxicités hématologiques à type de neutropénie ont été rapportées avec 68,6 % de neutropénie grade 3-4, dont 11,4 % de neutropénie fébrile et 34,6 % d'anémie grade 3-4.

Les données actuellement disponibles sur l'usage du pemetrexed en monothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en situation de rechute, ne permettent pas une évaluation satisfaisante du rapport bénéfices-risques.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
VILLAFLOR ASCO 2008 [1]	Phase II n= 35 Cancer de la tête et du cou, en rechute, chez des patients traités au préalable par radio-chimiothérapie concomitante	Chimiothérapie initiale d'induction par gemcitabine 1500 mg/m ² + pemetrexed à J1 et J14, tous les 28 jours. Puis résection chirurgicale éventuelle. Puis radiochimiothérapie concomitante avec : - carboplatine AUC5 + pemetrexed 500 mg/m ² à J1, J22 et J43 et radiothérapie fractionnée à 1,8 à 2 Gy/j (total : 63 à 70 Gy).	Réponse suivant la chimiothérapie d'induction (gemcitabine + pemetrexed) : - Progression de la maladie chez 9 patients. - Réponse partielle chez 11 patients. - Stabilisation de la maladie chez 10 patients. Résection chirurgicale chez 20 patients sur 35. Parmi ceux-ci : 4 patients en vie sans maladie mise en évidence, et 3 patients en vie avec maladie résiduelle. Réponse radiologique après la radiochimiothérapie concomitante : - réponse complète chez 5 patients - 6 patients sans maladie mise en évidence (résection tumorale). - 1 réponse partielle. - Progression de la	Toxicité aiguë grade 3-4 : - mucites : 11 cas - hémorragie carotidienne : 3 cas (moins de 90 jours après radio chimiothérapie) - sepsis : 2 cas - infections : 2 cas - pancytopénie ou thrombopénie : 2 cas. - 1 arrêt cardiaque - 1 suicide - 1 insuffisance rénale aiguë - 1 détresse respiratoire

			<p>maladie chez 5 patients.</p> <p>- 18 patients non évaluable en raison d'une toxicité, ou d'une progression de la maladie ou d'une sortie de l'essai.</p> <p>Chez les patients ayant progressé sous chimiothérapie d'induction : diminution de la survie sans progression ($p < 0,001$) et de la survie globale ($p = 0,03$).</p>	
<p>FEINSTEIN ASCO 2008 [2]</p>	<p>Phase II n= 25 Evaluation de l'association pemetrexed-bevacizumab dans les cancers épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, chez des patients non pré-traités par chimiothérapie en situation de rechute, et ayant pu être pré-traités avec une ligne de chimiothérapie antérieure au moins 6 mois auparavant, en traitement curatif et n'ayant pas comporté de pemetrexed ni de bevacizumab.</p>	<p>Pemetrexed : 500 mg/m² + Bevacizumab : 15 mg/kg Tous les 21 jours jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité imposant l'arrêt du traitement. Supplémentation prophylactique en acide folique, vitamine B12 et corticoïdes durant le traitement.</p>	<p>Critère principal : temps médian jusqu'à progression : 7 mois</p> <p>Suivi médian de 8 mois.</p> <p>22 patients évaluable pour la réponse : - taux de réponse complète : 13,6 % (n=3) - Taux de réponse partielle : 22,7 % - Taux de réponse globale : 36 %</p>	<p>Deux cas de toxicité grade 5 avec un patient décédé de sepsis après 8 cycles et ayant présenté une neutropénie grade 3. Un patient décédé après 5 cycles et ayant eu une hémorragie de la trachée au niveau d'une zone irradiée.</p> <p>3 cas d'hémorragie grade 3. 3 cas de dysphagie grade 3. 2 cas de neutropénie grade 3. Pas de toxicité grade 4 observée.</p>
<p>KARAMOUZIS ASCO 2007 [3]</p>	<p>Phase II n= 14 Cancers épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique chez des patients non pré-traités</p>	<p>Pemetrexed : 500 mg/m² + Bevacizumab : 15 mg/kg Tous les 21 jours jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une</p>	<p>Suivi médian de 5,5 mois Temps médian jusqu'à progression : 6 mois (IC 95 %, 4-8 mois)</p> <p>11 patients évaluable pour la réponse. Taux de réponse</p>	<p>14 patients évaluable pour la toxicité.</p> <p>Hémorragie grade 3 chez 2 patients, durant le 1^{er} cycle, avec arrêt du traitement.</p>

	par chimiothérapie en situation de rechute, et ayant pu être pré-traités avec une ligne de chimiothérapie antérieure au moins 6 mois auparavant, en traitement curatif et n'ayant pas comporté de pemetrexed ni de bevacizumab.	toxicité imposant l'arrêt du traitement. Supplémentation prophylactique en acide folique, vitamine B12 et corticoïdes durant le traitement.	complète : 18,1 % (n=2) Taux de réponse partielle : 27,2 % Taux de réponse globale : 45 %	Hémorragie grade 1-2 chez 3 autres patients. Autres toxicités grade 3 : stomatite, dysphagie, asthénie.
PIVOT 2001 [4]	Phase II n= 35 Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancé ou métastatique, en rechute.	Pemetrexed 500 mg/m ² à J1, tous les 21 jours. Traitement de 1 à 8 cycles.	Taux de réponse objective : 26,5 % (n= 9) Durée médiane de réponse de 5,6 mois (écart 2.9 à 20 mois). Stabilisation de la maladie chez 15 patients soit 44,1 % Progression de la maladie chez 8 patients (23,5 %). 33 patients évaluable pour la réponse. Survie globale médiane : 6,4 mois (de 0,7 à 28,1 mois ; IC 95 % : 3,9 à 7,7 mois).	Neutropénie grade 3-4 : 68,6 % (n=24) Dont neutropénie fébrile : 11,4 % (n=4) Anémie grade 3-4 : 34,6 % (n=11) Thrombocytopénie grade 3-4 : 17,1 % (n=6) Mucite grade 3-4 : 17,1 % (n=6)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Villaflor VM, Cohen EE, Haraf D, Stenson K, Blair E, Salama J, Portugal L, Williams R, Thomas A, Gomez-Abuin G, Vokes EE. Phase II trial pemetrexed-based induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in previously irradiated head and neck cancer patients. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 26 \(15_suppl\):6030, 2008.](#)
2. [Feinstein TM, Raez LE, Rajasen K, Gibson MK, Savvides P, Karamouzis MV, Garg N, Johnson R, Branstetter BF, Argiris AE. Pemetrexed \(P\) and bevacizumab \(B\) in patients \(patients\) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma \(HNSCC\): updated results of a phase II trial. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 26 \(15_suppl\):6069, 2008.](#)
3. [Karamouzis MV, Friedland D, Johnson R, Rajasen K, Branstetter B, Argiris A. Phase II trial of pemetrexed \(P\) and bevacizumab \(B\) in patients \(patients\) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma \(HNSCC\): An interim analysis. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 25 \(18_suppl\):6049, 2007.](#)
4. [Pivot X, Raymond E, Laquerre B, Degardin M, Cals L, Armand JP, Lefebvre JL, Gedouin D, Ripoche V, Kayitalire L, Niyikiza C, Johnson R, Latz J, Schneider M. Pemetrexed disodium in recurrent locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Br.J Cancer 85 \(5\):649-655, 2001.](#)

Radiochimiothérapie concomitante

- Radiochimiothérapie concomitante dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, en association au docetaxel

Un essai de phase II [1], incluant 23 patients, a évalué l'association bevacizumab-docetaxel en radiochimiothérapie concomitante, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés. Avec seulement un suivi médian sur 9 mois, les résultats préliminaires (21 patients sur 23) ont montré une réponse complète pour 17 patients, ainsi que des taux respectifs de survie globale et de survie sans progression à 1 an de 89 % et de 78 %. Une hospitalisation a été nécessaire pour 8 patients durant le traitement, notamment en raison de toxicités à type de neutropénies et de pneumonies.

Ces données sont actuellement insuffisantes pour une évaluation pertinente du rapport bénéfices-risques.

- Radiochimiothérapie concomitante dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, en association au 5FU et à l'hydroxyurée

Un essai de phase II [2] dont les résultats préliminaires ont fait l'objet d'un abstract à l'ASCO 2007 et incluant 21 patients, a évalué la triple association bevacizumab-5FU-hydroxyurée (bras BFHX) administrée de façon concomitante à la radiothérapie, et en comparaison avec une radiochimiothérapie comportant 5FU-hydroxyurée (bras FHX).

Le taux de réponse complète a été de 92 % pour le bras BFHX et de 100 % pour le bras FHX. Le profil de tolérance était différent avec principalement une toxicité hématologique à type de neutropénie (1 cas) et de leucopénie (2 cas), une thrombose veineuse et un décès septique dans le bras BFHX et une toxicité cutanée (14 %) retrouvée dans le bras FHX.

Ces données sont insuffisantes pour établir le rapport bénéfices-risques.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
SAVVIDES ASCO 2008 [1]	Phase II n= 23, dont 21 patients ayant terminé le traitement. Evaluation de l'association bevacizumab-docetaxel en radiochimiothérapie concomitante, en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés.	Docetaxel : 20 mg/m ² /semaine, pendant la durée de la radiothérapie. + Bevacizumab : 5 mg/kg/2 semaines, jusqu'à 1 an après la radiothérapie. Radiothérapie concomitante avec une dose totale de 70 Gy et 1,8 Gy/jour	Après un suivi médian de 9 mois (écart : 3 à 23 mois) : - réponse complète : 17 patients. - 4 patients ayant présenté une rechute et/ou une évolution métastatique ; décès pour deux de ces patients. Taux de survie globale estimé à 1 an : 89 % (IC 95 % : 64 % à 97 %). Taux de survie sans progression, estimé à 1 an : 78 % (IC 95 % : 50 % à 91 %).	Hospitalisation de 8 patients durant la radiochimiothérapie ou durant la chimiothérapie adjuvante par bevacizumab, pour : - infection non neutropénique : 3 cas. - pneumonie : 3 cas - déshydratation : 1 cas - infection de plaie : 1 cas.

			8 patients ayant ensuite subi une chirurgie, avec une réponse complète suite à l'intervention.	
CHOONG ASCO 2007 [2]	Phase II randomisée Résultats préliminaires. n=21 Evaluation d'une radiochimiothérapie concomitante comprenant 5-FU-hydroxyurée versus 5-FU-hydroxyurée-bevacizumab, en traitement des cancers de la tête et du cou, au stade III-IV.	<u>Groupe BFHX (n=14) :</u> - bevacizumab : 10 mg/kg à J1 - 5-FU : 600 mg/m ² en continu sur 120 heures - hydroxyurée : 500 mg per os, q12h pour 11 doses. <u>Groupe FHX (n=7) :</u> - 5-FU : 600 mg/m ² en continu sur 120 heures - hydroxyurée : 500 mg per os, q12h pour 11 doses administrées. Traitement administré de façon concomitante à une radiothérapie biquotidienne, réalisée une semaine sur deux.	Réponse complète - bras BFHX : 92 % - bras FHX : 100 %	20 patients évaluable pour la toxicité. <u>bras BFHX :</u> - 2 cas de leucopénie grade 3 - 1 cas de neutropénie grade 3. - mucites grade 3 : 85 % - dermite grade 3 : 0 %. - douleur : 100 % - asthénie : 77 % - anorexie : 62 % - 1 cas de thrombose veineuse profonde. - 1 décès non neutropénique, lié à un sepsis. <u>bras FHX :</u> - aucune toxicité hématologique grade 3 observée. - mucites grade 3 : 86 % - dermite grade 3 : 14 % - douleur : 86 % - asthénie : 86 % - anorexie : 51 %

Chimiothérapie des carcinomes localement avancés et /ou métastatique, en rechute

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en association avec pemetrexed

Seuls deux essais de phases II, publiés sous forme d'abstracts [3-4], ont été retrouvés sur l'utilisation du bevacizumab en association au pemetrexed, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute.

Ces essais, qui ont inclus respectivement 25 et 14 patients, dont 22 patients et 11 patients évaluable pour la réponse, ont retrouvé des taux de réponse globale de 36 % et 45 %. Les résultats ont également montré des toxicités à type d'hémorragie grade 3, dans les deux études, ainsi que deux décès dans la première étude.

Les données actuellement disponibles sur l'association pemetrexed-bevacizumab ne permettent pas d'établir le rapport bénéfices-risques.

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en association au cetuximab

Un seul essai de phase II [5], incluant 28 patients, a été retrouvé sur l'association bevacizumab-cetuximab en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique.

Sur 25 patients évaluable pour la réponse, 5 ont présenté une réponse partielle, avec pour un patient, une réponse non confirmée. Des toxicités grade 3 ont été observées à type d'hémorragie, d'infection (2 cas), d'hypertension (2 cas), de stomatites (1 cas), de rashes (2 cas) et d'asthénie (1 cas). Une protéinurie grade 4 a été relevée. Un décès par ischémie myocardique a été rapporté.

Des données supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer le rapport bénéfices-risques de l'association bevacizumab-cetuximab dans cette situation.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
FEINSTEIN ASCO 2008 [3]	Phase II n= 25 Cancers épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique	Pemetrexed : 500 mg/m ² + Bevacizumab : 15 mg/kg Tous les 21 jours jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité imposant l'arrêt du traitement. Supplémentation prophylactique en acide folique, vitamine B12 et corticoïdes durant le traitement.	Critère principal : temps médian jusqu'à progression : 7 mois Suivi médian de 8 mois. 22 patients évaluables pour la réponse : - Taux de réponse complète : 13,6 % (n=3) - Taux de réponse partielle : 22,7 % - Taux de réponse globale : 36 %	Deux cas de toxicité grade 5 avec un patient décédé de sepsis après 8 cycles et ayant présenté une neutropénie grade 3. Un patient décédé après 5 cycles et ayant eu une hémorragie de la trachée au niveau d'une zone irradiée. 3 cas d'hémorragie grade 3. 3 cas de dysphagie grade 3. 2 cas de neutropénie grade 3. Pas de toxicité grade 4 observée.
KARAMOUZIS ASCO 2007 [4]	Phase II n= 14 Cancers épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique	Pemetrexed : 500 mg/m ² + Bevacizumab : 15 mg/kg Tous les 21 jours jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité imposant l'arrêt du traitement. Supplémentation prophylactique en acide folique, vitamine B12 et corticoïdes durant le traitement.	Suivi médian de 5,5 mois Temps médian jusqu'à progression : 6 mois (IC 95 %, 4-8 mois) 11 patients évaluables pour la réponse. Taux de réponse complète : 18,1 % (n=2) Taux de réponse partielle : 27,2 % Taux de réponse globale : 45 %	14 patients évaluable pour la toxicité. Hémorragie grade 3 chez 2 patients, durant le 1 ^{er} cycle, avec arrêt du traitement. Hémorragie grade 1-2 chez 3 autres patients. Autres toxicités grade 3 : stomatite, dysphagie, asthénie.

<p>GIBSON ASCO 2009 [5]</p>	<p>Phase II n= 28, dont 27 éligibles. Résultats préliminaires. Evaluation de l'efficacité de l'association cetuximab + bevacizumab, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, métastatique ou en rechute.</p>	<p>Cetuximab : dose initiale de 400 mg/m² puis 250 mg/m²/semaine. + Bevacizumab : 15 mg/kg tous les 21 jours, jusqu'à progression.</p>	<p>25 patients évaluables pour la réponse. - Réponse partielle chez 5 patients (20 %). - Stabilisation de la maladie chez 14 patients (56 %) - Progression de la maladie chez 6 patients. Survie sans progression : 2,8 mois. Médiane de survie globale : 8,1 mois.</p>	<p>Toxicités grade 3 : - hémorragie : 1 cas. - infections : 2 cas. - Hypertension : 2 cas. - Stomatite : 1 cas. - Rash : 2 cas. - Asthénie : 1 cas. 1 patient ayant eu une protéinurie grade 4. 1 patient décédé de pneumonie avec ischémie myocardique possiblement reliée aux produits de l'étude.</p>
-------------------------------------	--	---	---	--

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Savvides P, Greskovich J, Bokar JA, Narayan A, van Heeckeren W, Stepnick DW et al. Phase II study of bevacizumab with docetaxel and radiation in locally advanced head and neck squamous cell cancer. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2008 May 20;26\(15_suppl\):6071.](#)
2. [Choong NW, Haraf DJ, Cohen EE, Stenson KM, Blair EA, Dekker A et al. Randomized phase II study of concomitant chemoradiotherapy with 5-fluorouracil-hydroxyurea \(FHX\) compared to FHX and bevacizumab \(BFHX\) in intermediate stage head and neck cancer \(HNC\). J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2007 June 20;25\(18_suppl\):6034.](#)
3. [Feinstein TM, Raez LE, Rajasen K, Gibson MK, Savvides P, Karamouzis MV et al. Pemetrexed \(P\) and bevacizumab \(B\) in patients \(patients\) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma \(HNSCC\): updated results of a phase II trial. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2008 May 20;26\(15_suppl\):6069.](#)
4. [Karamouzis MV, Friedland D, Johnson R, Rajasen K, Branstetter B, Argiris A. Phase II trial of pemetrexed \(P\) and bevacizumab \(B\) in patients \(patients\) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma \(HNSCC\): An interim analysis. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2007 June 20;25\(18_suppl\):6049.](#)
5. [Gibson MK, Kies MS, Kim SW, Savvides P, Kotsakis A, Blumenschein GR, Worden F, et al. Cetuximab \(C\) and bevacizumab \(B\) in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma : An updated report. ASCO 2009 abstract n°6049.](#)

Chimiothérapie d'induction

- Chimiothérapie d'induction chez des patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, non pré-traités par chimiothérapie, avant radiothérapie, en monothérapie

Un seul essai publié de phase II [1], incluant 20 patients, a évalué l'utilisation d'une chimiothérapie d'induction par doxorubicine liposomale pégylée en monothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.

Bien qu'une réponse ait été observée chez 9 des patients évaluable, et que peu de toxicités aient été retrouvées, ces données sont actuellement insuffisantes pour établir de façon pertinente le rapport bénéfices-risques.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
HARRINGTON 2001 [1]	Phase II n= 20 Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, chez des patients non pré-traités par chimiothérapie	Chimiothérapie d'induction chez 10 patients par 2 cycles de doxorubicine liposomale pégylée à 40 mg/m ² , toutes les 3 semaines. Puis escalade de dose dans les groupes consécutifs de 3 patients avec 10, 15 et 20 mg/m ² , 3 jours avant la radiothérapie.	18 patients évaluable pour la réponse. Réponse observée chez 9 patients soit 50 % (IC 95 % : 26 % -74 %) avec 11 réponses pour 26 sites évaluable (42 % ; IC 95 % : 24 % -62 %) dont 3 réponses complètes (12 %) et 8 réponses partielles (31 %).	Pas de toxicités grade 3-4 hématologique, muqueuse ou cardiaque. Nausées et vomissements : minimales.

Chimiothérapie des carcinomes localement avancés et /ou métastatique, en rechute

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute et/ou métastatique, chez des patients pré-traités, en monothérapie

Un essai de phase I-II a été publié et concerne l'évaluation, chez 26 patients inclus, de la doxorubicine liposomale en monothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute et/ou métastatiques [2]. Une réponse a été observée chez 4 des patients évaluable, avec une nécrose tumorale chez deux de ces patients. Une neutropénie grade 3-4 a été observée chez deux patients.

Les données actuellement disponibles sur l'utilisation de la doxorubicine liposomale pégylée en monothérapie dans les carcinomes épidermoïdes en rechute sont insuffisantes pour évaluer le rapport bénéfices-risques.

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute, en association au paclitaxel

Deux essais de phase II et un essai de phase III- ont porté sur l'évaluation de l'association doxorubicine liposomale pégylée-paclitaxel, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en situation de rechute et/ou métastatiques [3-4-5].

Un autre essai de phase I-II [3] a évalué l'association doxorubicine liposomale pégylée-paclitaxel administrée tous les 28 jours, chez 60 patients (dont 49 inclus dans la phase II). Il a été observé un taux de réponse globale de 28,6 % et une médiane de survie de 9,7 mois. Une hématotoxicité à type de neutropénie a été observée avec un taux de neutropénie grade 3-4 de 26 % et un taux de neutropénie fébrile de 16 %.

L'essai de phase II d'Airoidi [4], de 2008 a inclus 30 patients. Il a évalué l'association doxorubicine liposomale pégylée au paclitaxel hebdomadaire. Les résultats ont retrouvé un taux de réponse globale de 30 % et un taux de réponse complète de 3 %, avec une durée de réponse de 5,5 mois. La médiane de survie était de 10 mois. La maladie était stable chez 43 % des patients et en progression chez 27 % des patients traités. Une neutropénie a été observée chez 100 % des patients, avec 30 % de neutropénie grade 3-4.

Un essai de phase III [5], mené sur 166 patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, non nasopharyngés, localement avancés ou en rechute et /ou métastatiques, a comparé l'association paclitaxel-gemcitabine à l'association paclitaxel-doxorubicine liposomale pégylée. Les résultats n'ont pas montré de différence significative en termes de réponse au traitement avec un taux de réponse globale de 30 % pour l'association paclitaxel-gemcitabine et de 29 % pour l'association paclitaxel-doxorubicine liposomale pégylée (p=0,21). Le temps médian jusqu'à progression a été de 4,4 mois pour l'association paclitaxel-gemcitabine et de 6 mois pour l'association paclitaxel-doxorubicine liposomale pégylée (p=0,09) et la médiane de survie a été de 8,6 mois pour la première association, contre 11,05 mois pour la deuxième (p=0,25).

Les essais de phase II ayant été menés sur de petits effectifs dans cette situation, et l'essai de phase III de Fountzilias ne montrant pas de différence en termes d'efficacité par rapport à l'association paclitaxel-gemcitabine qui n'a pas l'AMM dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, le rapport bénéfices-risques ne peut être évalué de façon pertinente.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
FAIVRE 2004 [2]	Phase I-II n= 26 Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute et/ou métastatiques, chez des patients pré-traités, doxorubicine liposomale pégylée en monothérapie.	Groupe A : Doxorubicine liposomale pégylée : 35 mg/m ² , toutes les 3 semaines. Groupe B : Doxorubicine liposomale pégylée : 45 mg/m ² , toutes les 3 semaines.	24 patients évaluable pour la réponse. Réponse observée chez 4 patients soit 17 % (IC 95 % - 0,5 à 32 %) Nécrose tumorale observée chez 2 patients.	Neutropénie grade 3-4 observée chez 2 patients. Pas de toxicité grade 3-4 cutanéomuqueuse, digestive, cardiaque ou hépatique.
JANINIS 2004 [3]	Phase I-II n= 60 (11 patients inclus dans l'essai de phase I, et 49 dans l'essai de phase II) Cancer de la tête	Phase I (n=11) : Posologie initiale de doxorubicine liposomale pégylée de 35 mg/m ² , puis augmentation par palier de 5 mg/m ² jusqu'à la dose maximale tolérée.	Taux de réponse globale : 28 % chez les patients avec un cancer non nasopharyngé (IC 95 % : 15 % - 45 %) et 28,6 % pour l'ensemble de la	Phase I : Dose maximale tolérée de 45 mg/m ² de doxorubicine pégylée et toxicité dose-limitante : neutropénie fébrile chez 3 patients sur 5.

	et du cou en rechute ou métastatique.	Posologie fixe de paclitaxel de 175 mg/m ² . Traitement tous les 28 jours. Phase II (n=49) : Doxorubicine liposomale pégylée : 40 mg/m ²	population étudiée (IC 95 % : 17 %- 43 %). Médiane de survie pour l'ensemble de la population de 9,7 mois. Taux de survie à un an : 38 %.	Phase II : Neutropénie grade 3-4 : 26 % Neutropénie fébrile : 16 % Erythrodysesthésie palmo-plantaire grade 3 chez 1 patient.
AIROLDI 2008 [4]	Phase II, randomisée n= 30 Cancer de la tête et du cou, en rechute.	Traitement par : paclitaxel hebdomadaire 80 mg/m ² + doxorubicine liposomale pégylée 12,5 mg/m ² Randomisation selon l'intervalle d'administration : 0h, 1h, 3 h, 12h ou 24 h.	Taux de réponse globale : 30 % taux de réponse complète : 3 % Taux de réponse partielle : 27 %. Stabilisation de la maladie chez 43 % des patients. Progression chez 27 % des patients. Durée médiane de réponse : 5,5 mois. Médiane de survie globale : 10 mois.	Neutropénie chez 100 % des patients dont 30 % de neutropénie grade 3-4. Syndrome mains-pieds sévère : 3 %
FOUNTZILAS 2006 [5]	Phase III, randomisée n= 166 Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, non nasopharyngés, localement avancés ou en rechute et /ou métastatiques.	Groupe A (n=85) : Paclitaxel 175 mg/m ² à J1 + gemcitabine 1000 mg/m ² à J1 et J8, toutes les 3 semaines. Groupe B (n=81) : Paclitaxel 175 mg/m ² à J1 + doxorubicine liposomale pégylée 40 mg/m ² à J1, toutes les 4 semaines.	Pas de différence significative en termes de réponse globale groupe A : 30 % groupe B : 29 % (p=0,21) Temps médian jusqu'à progression : Groupe A : 4,4 mois Groupe B : 6 mois (p=0,09) Médiane de survie : Groupe A : 8,6 mois Groupe B : 11,05 mois (p=0,25).	Toxicités les plus fréquentes : neutropénie, alopecie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Harrington KJ, Lewanski C, Northcote AD et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin \(Caelyx\) as induction chemotherapy for patients with squamous cell cancer of the head and neck. Eur J Cancer 2001; 37\(16\):2015-2022.](#)

2. [Faivre S, Alsabe H, Djafari L et al. Locoregional effects of pegylated liposomal doxorubicin \(Caelyx\) in irradiated area: a phase I-II study in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer 2004; 40\(10\):1517-1521.](#)
3. [Janinis J, Stathopoulos GP, Nikolaidis P et al. Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride \(PLD\) and paclitaxel in recurrent or metastatic head and neck carcinoma: a phase I/II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group \(HeCOG\). Anticancer Drugs 2004; 15\(5\):479-487.](#)
4. [Airoldi M, Cattel L, Milla P, Pedani F, Garzaro M, Dosio F. Paclitaxel and pegylated liposomal doxorubicin in recurrent head and neck cancer: clinical and unexpected pharmacokinetic interactions. Anticancer Res 2008; 28\(4C\):2519-2527.](#)
5. [Fountzilias G, Papakostas P, Dafni U et al. Paclitaxel and gemcitabine vs. paclitaxel and pegylated liposomal doxorubicin in advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer. An efficacy and cost analysis randomized study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. Ann Oncol 2006; 17\(10\):1560-1567.](#)

Chimiothérapie des carcinomes localement avancés et /ou métastatiques, en rechute

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en association avec cisplatine
- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute, chez des patients pré-traités par chimiothérapie à base de platines, en association au docetaxel

Deux essais de phase II ont été publiés sur l'utilisation de l'irinotecan en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute.

L'essai de phase II de Gilbert [1] a inclus 40 patients. Il a évalué l'irinotecan en association au cisplatine chez des patients ayant un cancer de la tête et du cou en rechute ou métastatique. La posologie de l'irinotecan a été diminuée au cours de l'essai pour des raisons de toxicité chez 12 patients. Les taux de réponse globale ont été de 35 % avec l'irinotecan à la posologie de 65 mg/m², et de 22 % avec irinotecan à la posologie de 50 mg/m². Il n'y a pas eu de réponse complète observée quelque soit la posologie d'irinotecan. Les toxicités grade 3-4 ont été observées chez 71 % des patients traités à la plus haute dose d'irinotecan (65 mg/m²) et chez 17 % des patients ayant reçu 50 mg/m² d'irinotecan.

L'essai de phase II de Sakoda [2], mené sur 18 patients, a évalué l'association irinotecan-docetaxel, en traitement de 2nde intention chez des patients ayant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en rechute et prétraités par chimiothérapie à base de sels de platine +/- docetaxel. Le taux de réponse globale a été de 47,1 % pour l'ensemble des patients et de 25 % pour ceux ayant été pré-traités par docetaxel. Il a été observé un taux de réponse complète de 11,8 % pour l'ensemble des patients. Le taux de neutropénie grade 3-4 a été de 72 %.

Les données disponibles actuellement sont issues de deux essais de phase II menés sur de petits effectifs avec des posologies variables. Malgré des taux de réponse globale de 35 % et de 47,1 %, les résultats ont montré des taux de toxicités grade 3-4 élevés, de 71 % et de 72 %, avec nécessité de réduction de doses chez certains patients.

Ces données ne permettent pas à ce jour, d'évaluer de façon pertinente le rapport bénéfices-risques pour l'utilisation de l'irinotecan, en association au cisplatine ou au docetaxel, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en situation de rechute.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
GILBERT 2008 [1]	Phase II n= 40 Cancer de la tête et du cou, en rechute ou métastatique.	Irinotecan : 65 mg/m ² (17 patients traités à cette dose), puis diminué à 50 mg/m ² (23 patients traités à cette dose) en raison d'une toxicité + cisplatine : 30 mg/m ² . Traitement hebdomadaire, pendant 4 semaines.	Taux de réponse de 35 % chez les patients traités par irinotecan à 65 mg/m ² . Taux de réponse de 22 % chez les patients traités par irinotecan à 50 mg/m ² .	Toxicité grade 3-4 chez 12 des 17 patients traités avec irinotecan à 65mg/m ² , soit 71 %. Réduction des doses chez 12 patients. Toxicités grade 3-4 observées chez 17 % des patients traités avec irinotecan à 50 mg/m ² .

			Pas de réponse complète observée.	
SAKODA 2008 [2]	Phase II n= 18 Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute, en traitement de 2 nd e intention chez des patients pré-traités par chimiothérapie à base de platines.	Irinotecan : 60 à 90 mg/m ² + docetaxel : 50 à 60 mg/m ²	17 patients évaluable pour la réponse au traitement. Taux de réponse complète : 11,8 % (n=2) Taux de réponse partielle : 35,3 % (n=6) Taux de réponse globale : 47,1 % Chez les patients prétraités par docetaxel : taux de réponse globale de 25,0 %.	Neutropénie grade 3 ou 4 : 72,2 %

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Gilbert J, Cmelak A, Shyr Y et al. Phase II trial of irinotecan plus cisplatin in patients with recurrent or metastatic squamous carcinoma of the head and neck. Cancer 2008; 113\(1\):186-192.](#)
2. [Sakoda T, Morizane R, Nosaka A et al. Docetaxel \(TXT\) and irinotecan \(CPT-11\) as a second-line chemotherapy for platinum-pretreated squamous cell carcinoma of the head and neck. Gan To Kagaku Ryoho 2008; 35\(8\):1311-1314.](#)

Chimiothérapie d'induction

- **Chimiothérapie d'induction dans les cancers de la tête et du cou, localement avancé, en association au docetaxel et au cisplatine**

Une étude de phase II [1] a évalué chez 39 patients, la triple association docetaxel-cisplatine-cetuximab suivie d'une radiothérapie avec cisplatine et cetuximab. Après chimiothérapie, 2 patients ont présenté une réponse complète et 30 patients une réponse partielle. Sur les 28 patients ayant pu bénéficier de la deuxième phase (radiochimiothérapie), 8 patients ont présenté une réponse complète et 20 patients une réponse partielle. Sur l'ensemble de l'étude, 4 décès ont été rapportés, 3 en relation avec l'évolution de la maladie et un en relation avec un infarctus du myocarde. Divers effets indésirables ont été notés : hématologiques infectieux et digestifs.

- **Chimiothérapie d'induction dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, en association avec docetaxel, cisplatine et 5FU**
- Un abstract succinct [2] publié à l'ASCO 2007, a étudié chez 23 patients, la quadruple association cetuximab-docetaxel-cisplatine-5FU. Les résultats ne rapportent que le taux de réponse pour la tumeur (71 %). 4 neutropénies fébriles et 1 sepsis ont été entre autre rapportés, ces effets adverses étant classés grade 3-4.

- **Chimiothérapie d'induction dans les cancers de la tête et du cou au stade III/IV opérables, en association avec paclitaxel et carboplatine**

Un essai de phase II publié sous forme d'abstract en 2007 [3], a étudié l'activité de la triple association cetuximab-paclitaxel-carboplatine suivi par une radiochimiothérapie comprenant cetuximab-paclitaxel-carboplatine et radiothérapie 50 Gy. Après chimiothérapie, une réponse complète au site primitif a concerné 65 % des patients et 100 % après radiothérapie-chimiothérapie. Un décès par encéphalopathie a été rapporté, 32 % de leucopénie, 24 % de neutropénie, 29 % de dysphagie, 82 % de stomatites, l'ensemble de ces effets adverses étant classés grade 3-4.

Ces trois situations d'induction ou de chimiothérapie néo-adjuvante ne relevant pas de l'AMM (maladie non récidivante ou non métastatique) concernent des associations de cetuximab et de sels de platine avec divers composés. Le nombre très faible de patients et la variabilité des associations ne permettent pas de définir le bénéfice-risques de ces associations.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
ARGIRIS ASCO 2008 [1]	Phase II n= 39 Evaluation d'une chimiothérapie d'induction avec une triple association par docetaxel-cisplatine-cetuximab, suivi d'une radiochimiothérapie concomitante avec cisplatine-cetuximab	Chimiothérapie d'induction avec (protocole TPE) : docetaxel : 75 mg/m ² à J1 + cisplatine : 75 mg/m ² à J1 + cetuximab : 250 mg/m ² à J1, J8 et J15 (après une dose initiale de 400 mg/m ²), tous les 21 jours pendant 3 cycles.	37 patients évaluables pour la réponse. Après la CT d'induction : - Taux de réponse objective : 86 % - réponse complète : 2 patients - réponse partielle : 30 patients. - maladie stable : 5 patients. - Au niveau du site	4 décès observés : - 1 décès par IDM - 3 décès liés à la progression de la maladie. Toxicités sévères durant la CT d'induction : - neutropénie grade 3-4 : 8/20 patients - neutropénie fébrile : 3 patients.

		<p>Puis radiochimiothérapie avec cisplatine 30 mg/m² et cetuximab 250 mg/m² toutes les semaines, suivi d'un traitement d'entretien par cetuximab pendant 6 mois.</p> <p>Antibiothérapie prophylactique administrée avant chaque cycle de chimiothérapie</p>	<p>tumoral :</p> <ul style="list-style-type: none"> o réponse complète clinique : 73 % o réponse complète observée au PET-scan : 59 %. <p>Après la radiochimiothérapie concomitante (n=28) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse objective : 100 % - Réponse complète : 8 patients - Réponse partielle : 20 patients. - Au niveau du site tumoral : o réponse complète clinique : 100 % o réponse complète observée au PET-scan : 86 %. <p>Après un suivi médian de 12 mois (écart : 3-23 mois) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - progression de la maladie chez 4 patients. - 1 patient ayant subi une chirurgie. 	<ul style="list-style-type: none"> - infection grade 3 : 3 patients. - anémie grade 3 : 2 patients. - thrombopénie grade 3 : 1 pt. - mucites grade 3 : 1 pt - diarrhée grade 3 : 2 patients.
<p>KUPERMAN ASCO 2007 [2]</p>	<p>Etude rétrospective n=23 dont 21 évaluable.</p> <p>Evaluation de l'ajout de cetuximab à une chimiothérapie d'induction avec docetaxel + cisplatine + 5-FU, chez des patients avec un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, localement avancé.</p>	<p>Chimiothérapie d'induction avec :</p> <p>Cetuximab : dose initiale de 400 mg/m² puis 250 mg/m²/semaine, durant 1 à 3 cycles.</p> <p>+ protocole TPF :</p> <ul style="list-style-type: none"> - docetaxel : 75 mg/m² à J1 - cisplatine : 75 mg/m² à J1 - 5-FU 750 mg/m²/J durant 3 jours. <p>Traitement toutes les 3 semaines.</p>	<p>Réponse pour la tumeur primitive : 71 %.</p>	<p>Pas de décès observé.</p> <p>Toxicités grade 3-4 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - neutropénie fébrile : 4 - sepsis : 1 - réactions à l'injection : 4.

<p>WANEBO ASCO 2007 [3]</p>	<p>Phase II n= 74 patients dont 67 évaluable Evaluation du cetuximab en association avec paclitaxel + carboplatine, en chimiothérapie d'induction puis suivi d'une radiochimiothérapie concomitante avec cetuximab + paclitaxel + carboplatine, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou au stade III-IV</p>	<p>CT d'induction : - Cetuximab hebdomadaire : 250 mg/m² - Paclitaxel : 90 mg/m² - Carboplatine AUC2 : Puis radiochimiothérapie concomitante : - Cetuximab : 250 mg/m² - Paclitaxel ; 30 mg/m² - Carboplatine AUC1 + RT 50 Gy</p>	<p>Réponse complète au site primitif (biopsie) : - après CT d'induction : 65 % - après la RTCT : 100 %</p>	<p>Après traitement complet (CT d'induction et RTCT) : Toxicités grade 3-4 : - rash acnéiforme : 12 % - leucopénie : 32 % - neutropénie : 24 % - dysphagie : 29 % - stomatites : 82 % Un évènement indésirable grade 5 : décès par encéphalopathie.</p>
-------------------------------------	---	--	--	--

Radiochimiothérapie concomitante

- **Radiochimiothérapie concomitante dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, en association à la gemcitabine**

Un essai de phase II [4] incluant 20 patients (19 évaluable) a fait l'objet d'une publication sous forme d'abstract à l'ASCO 2006. Cet essai évalue une radiochimiothérapie associant le cetuximab à la gemcitabine. Les résultats se focalisent essentiellement sur les taux de réponse : réponse complète : 13/19 ; réponse partielle : 4/19.

Chez les 11 patients ayant une atteinte ganglionnaire : 6 patients ont présenté une réponse complète et 3 une réponse partielle.

Les effets indésirables sont dominés par les mucites : 8/19. Deux patients ont du interrompre la chimiothérapie. Quatre patients ont présenté des rashes grade 3.

Les données analysées ne sont pas suffisantes pour définir un profil d'efficacité et de sécurité dans cette situation, en particulier en ce qui concernent les arrêts de traitements pour toxicités.

- **Radiochimiothérapie concomitante dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés, en association au cisplatine**

Deux études de phase II concernant l'association cetuximab-cisplatine dans le cas d'une radiochimiothérapie concomitante, ont été publiées.

L'étude de Pfister de 2006 [5] a inclus 22 patients dont 21 patient évaluable, associant cisplatine 100 mg/m² aux semaines 1 et 4 avec cetuximab 400 mg/m² la 1^{ère} semaine et 250 mg/m² de la 2^{ème} semaine à la 10^{ème} semaine. Chez les 21 patients évaluable, après un suivi médian de 52 mois, le taux de survie globale à 3 ans est de 76 % et le taux de survie sans progression de 56 %. Les toxicités sont peu détaillées : toxicités grade 3-4 avec des rashes acnéiformes pour 10 % des patients et des réactions d'hypersensibilité pour 5 % des patients. De plus, deux décès ont été relevés (un décès sur pneumonie et un autre décès sans cause retrouvée) et l'essai a été arrêté prématurément en raison d'effets indésirables sévères avec un infarctus myocardique, une bactériémie et un cas de fibrillation auriculaire.

L'étude de Langer [6], publiée sous forme d'abstract en 2008, a inclus 69 patients dont 61 éligibles. Le schéma de chimiothérapie associait la radiothérapie au cetuximab : 400 mg/m² par semaine puis 250 mg/m² par semaine, avec l'adjonction de 75 mg/m² de cisplatine à J15, J36 et J57, avec poursuite éventuelle du cetuximab pendant 6 mois. Les résultats ne sont donnés qu'en termes de réponse : réponse complète 23 % ; réponse partielle 25 % ; progression de la maladie chez 3 patients. Parmi les 65 patients évaluables pour la sécurité, 97 % des patients ont présenté une toxicité supérieure ou égale au grade 3. Ces effets comprennent des mucites (54 %) des rashes acnéiformes (29 %), neutropénies 20 % et asthénie 23 %. Un œdème pharyngé et 2 cas de douleur au niveau du pharynx ont été rapportés, ainsi qu'une neutropénie fébrile de grade 5.

Ces deux études se différencient de l'AMM par l'introduction du cisplatine chez des patients présentant des pathologies localement avancées. Elles sont différentes entre elles par les schémas adoptés et les posologies d'administration. L'étude de Pfister a été arrêtée précocément pour toxicité ; de plus l'étude de Langer ne donne que des résultats d'efficacité préliminaires et fait également état d'une toxicité non négligeable (97 % de toxicité supérieure ou égale à 3).

Les données analysées ne permettent pas, pour l'instant, d'avoir une évaluation suffisante du rapport bénéfices-risques et en particulier du risque.

- **Chimiothérapie alternée avec la radiothérapie, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés, en association au cisplatine et au 5FU**

Cette situation s'appuie sur une étude de phase II (ASCO 2007) [7] concernant 24 patients, le protocole associé à la radiothérapie étant une association cetuximab-cisplatine 20 mg/m² et 5FU 200 mg/m². Les résultats sont exprimés en termes de réponses : 11 réponses complètes et 5 partielles, et en termes de survie : survie globale de 16 patients/20 et survie sans progression de 16 patients sur 20 à 15 mois. Des neutropénies fébriles ont été observées chez 20 % des patients, diarrhée 20 %, mucites 60 %, hypomagnésémie 10 % ; ces effets indésirables sont de grade 3-4.

Cette étude qui évalue simultanément une modification de chronologie chimiothérapie /radiothérapie et une association de cetuximab + cisplatine et 5 FU, ne concerne qu'un nombre limité de patients. L'accumulation des objectifs et le faible nombre de patients ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfices-risques.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
DE LA GARZA ASCO 2006 [4]	Phase II n= 20, dont 19 évaluables. Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancé. Evaluation de l'association cetuximab + gemcitabine, administrée de façon concomitante à la radiothérapie.	Cetuximab : Dose initiale de 400 mg/m ² une semaine avant la radiothérapie, puis 250 mg/m ² /semaine jusqu'à la fin de la radiothérapie. Gemcitabine : 50 mg/m ² aux semaines 1, 2, 4, 5 et 7. Radiothérapie concomitante.	Suivi médian de 6 mois. Réponse globale : 17 patients soit 89,5 %. Réponse complète : 13 patients soit 76,5 % Réponse partielle : 4 patients soit 23,5 %. Absence de réponse chez 2 patients soit 10,5 %. Réponse complète pour la tumeur primitive chez 15 patients sur 19, soit 78,9 %. Réponse complète chez les patients ayant une atteinte ganglionnaire au moment du diagnostic : 6 patients sur 11 soit 54,5 %. Réponse partielle chez 3	Mucites grade 3-4 : 8 patients sur 19 soit 42,1 %. 2 patients n'ont pas poursuivi la chimiothérapie en raison des mucites, mais ont poursuivi le traitement par radiothérapie. Rash grade 3 chez 4 patients (21 %). Leucopénie grade 3 chez 1 patient. Dysphagie grade 2 chez 4 patients (21 %). Xérostomie grade 2 chez 7 patients soit 36,8 %.

			patients sur 11 soit 27,3 %. 1 des patients n'ayant pas répondu est décédé et 1 des patients ayant eu une réponse partielle a rechuté.	
PFISTER 2006 [5]	Phase II n= 22 Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés, stades III ou IV.	Radiothérapie avec boost + cisplatine : 100 mg/m ² à la semaine n°1 et n°4 + cetuximab 400 mg/m ² la 1 ^{ère} semaine puis 250 mg/m ² /semaine, de la 2 ^{ème} à la 10 ^{ème} semaine.	21 patients évaluable. Suivi médian de 52 mois. Taux de survie globale à 3 ans : 76 % Taux de survie sans progression à 3 ans : 56 % Contrôle locorégional de la maladie à 3 ans : 71 %.	Toxicités grade 3-4 : - rash acnéiforme : 10 % - réaction d'hypersensibilité : 5 %.
LANGER ASCO 2008 [6]	Phase II n=69 dont 61 éligibles. Résultats préliminaires. Evaluation de l'association concomitante cisplatine-cetuximab et radiothérapie en traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou, localement avancé, non résecable.	Cetuximab : dose initiale de 400 mg/m ² puis 250 mg/m ² /semaine, + radiothérapie concomitante débutant à J15 (70 Gy au total, 2 Gy/jour pendant 7 semaines). + cisplatine 75 mg/m ² à J15, J36 et J57. En l'absence de toxicité, poursuite du cetuximab pouvant aller au-delà de 6 mois	10 patients non évaluable pour la réponse. Progression de la maladie chez 3 patients (5 %). Stabilisation de la maladie : 31 % Réponse complète : 23 % Réponse partielle : 25 %	65 patients évaluable pour la toxicité 1 évènement grade 5 à type de neutropénie fébrile. Toxicité supérieure ou égale au grade 3 chez 97 % des patients avec : - neutropénie : 17 patients (26 %) - asthénie : 15 patients (23 %) - rash acnéiforme : 18 patients (28 %) - dermite radique : 10 patients (15 %) - mucites grade 3 : 35 patients (54 %) - Hyponatrémie grade 3 : 13 patients (20 %) Toxicité grade 4 : - œdème laryngé : 1 cas - douleur au niveau du larynx et du pharynx : 2 cas.

<p>MERLANO ASCO 2007 [7]</p>	<p>Phase II n=24 Carcinome épidermoïde de la tête et du cou, localement avancé. Evaluation du cetuximab en association avec une chimiothérapie administrée en alternance avec la radiothérapie</p>	<p>Cisplatine : 20 mg/m²/jour + 5-FU : 200 mg/m² de J1 à J5 répété à J22 et J43. Cetuximab Radiothérapie administrée entre les cycles de chimiothérapie et après le dernier cycle de CT, avec : 2 Gy/jour, 5 jours/semaine ; total de 70 Gy.</p>	<p>Réponses évaluables 3 mois après le début du traitement, pour 16 patients. 11 réponses complètes. 5 réponses partielles. Après un suivi de 15 mois, survie : 16 patients sur 20, absence de progression chez 16 patients sur 20.</p>	<p>20 patients évaluables pour la réponse. Toxicités grade 3-4 : - neutropénie fébrile : 20 % - diarrhées : 20 % - hypomagnésémie : 10 % - mucites : 60 %. Réactions cutanées inattendues avec desquamation des zones irradiées chez 18 patients sur 20, survenant en général à la 2nde phase du traitement.</p>
--------------------------------------	--	---	---	--

Chimiothérapie des carcinomes localement avancés et /ou métastatique, en rechute

- Chimiothérapie de 2nde intention des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute après une chimiothérapie à base de sels de platine et/ou métastatique, en monothérapie

Un essai de phase II multicentrique non contrôlé, de Vermorken [8], ayant inclus 103 patients, a évalué l'efficacité et la tolérance du cetuximab en monothérapie en traitement de 2nde intention chez des patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute et/ou métastatiques, pré-traités par chimiothérapie à base de sels de platine. Le taux de réponse globale a été de 13 % et le taux de contrôle de la maladie de 46 %.

Le temps médian jusqu'à progression a été de 70 jours. Les toxicités les plus fréquemment observées ont été des réactions cutanées à type de rashes (surtout grade 1-2) chez 49 % des patients [8].

La méta-analyse de Vermorken de 2008 [9] n'apporte pas de données supplémentaires dans cette situation.

Ces données, en termes d'efficacité, ne semblent pas apporter de résultats particulièrement différents de ceux obtenus avec les stratégies habituelles. Elles sont donc actuellement insuffisantes pour établir un rapport bénéfices-risques potentiellement plus intéressant pour cette situation.

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatiques, en association au paclitaxel hebdomadaire

Un essai de phase II [10] présenté à l'ASCO 2007, inclut 46 patients et évalue l'association cetuximab-paclitaxel hebdomadaire. Seuls 35 patients sont évaluables pour la réponse. 7 patients présentent une réponse complète et 18 patients une réponse partielle. Divers effets indésirables grade 3-4 ont été rapportés, notamment 8 rashes acnéiformes, 7 neutropénies, 3 mucites, 2 neuropathies périphériques et 3 réactions lors de la perfusion (1 au cetuximab et 2 au paclitaxel).

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute après une chimiothérapie à base de sels de platine et/ou métastatiques, en association au docetaxel

Un essai de phase II [11] présenté à l'ASCO 2009, inclut 84 patients et évalue l'association cetuximab-docetaxel hebdomadaire. Une réponse partielle a été observée chez 10 patients, soit 12 %. La médiane de survie sans progression a été de 4 mois. Divers effets indésirables grade 3-4 ont été rapportés dont une perforation gastrique, 7 pneumonies, ainsi que des mucites et des toxicités cutanées.

Ces deux situations de chimiothérapie des cancers localement avancés ou métastatiques en rechute, comportent des taxanes et se différencient des situations incluses dans l'AMM par l'absence de platines dans la chimiothérapie. Elles se caractérisent par un très faible nombre de patients, des résultats très fragmentaires concernant l'efficacité (taux de réponse) et par une toxicité très significative. Les données examinées ne sont pas suffisantes pour établir le bénéfice-risques de ces situations.

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatiques, en association au bevacizumab

Un essai de phase II [12] publié sous forme d'abstract à l'ASCO 2009, incluant 28 patients, a évalué l'association cetuximab-bevacizumab. Chez 25 patients évaluable, 5 patients ont présenté une réponse partielle, 14 une stabilisation et la pathologie a progressé chez 6 patients. La survie sans progression est de 2,8 mois, la médiane de survie globale est de 8,1 mois. Divers effets indésirables grade 3 ont été rapportés parmi lesquels une hémorragie digestive, 2 hypertensions, 2 infections, 4 dysphagies, une hypophosphatémie et une asthénie. Une protéinurie grade 4 a été notée. Un patient est décédé d'une pneumonie suite à une possible ischémie cardiaque.

Ces résultats préliminaires ne permettent pas d'obtenir un profil bénéfices-risques pour cette situation.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
VERMORKEN 2007 [8]	Phase II, multicentrique, non contrôlée n=103 Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute et/ou métastatiques, chez des patients, pré-traités par sels de platine.	Cetuximab : 400 mg/m ² en dose initiale puis 250 mg/m ² toutes les semaines. Durée du traitement d'au moins 6 semaines. Si progression de la maladie : traitement par cetuximab + sel de platine (n=53).	Pour la phase de traitement avec cetuximab en monothérapie : - Taux de réponse globale : 13 % - Contrôle de la maladie : 46 % - Temps médian jusqu'à progression : 70 jours. Durant la phase de traitement par cetuximab + platine : - Taux de réponse objective : 0 % - Taux de contrôle de la maladie : 26 % - Temps médian jusqu'à progression : 50 jours - Médiane de survie globale de 178 jours.	Durant la phase de traitement par cetuximab en monothérapie : toxicités les plus fréquentes à type de réactions cutanées avec rash chez 49 % des patients (surtout rash grade 1-2). 1 décès lié au traitement, avec une réaction lors de l'injection.

<p>VERMORKEN 2008 [9]</p>	<p>Méta-analyse Analyse des résultats de trois études de phase II, comparées aux résultats d'une étude rétrospective. n=278 Evaluation de l'efficacité du cetuximab en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute et/ou métastatique</p>	<p>3 essais avec les schémas suivants : Cetuximab administré en monothérapie (n=103) Cetuximab associé au cisplatine ou au carboplatine (n=96) Cetuximab associé au cisplatine (n=79) Résultats de ces essais comparés à ceux d'une étude rétrospective avec différents traitements de seconde ligne (chimiothérapie : n=43 ou soins palliatifs : n=151)</p>	<p>Essais avec cetuximab, en association ou seul : - taux de réponse globale de 10 à 13 % - taux de contrôle de la maladie : 46 % à 56 %. - temps médian jusqu'à progression : 2,2 mois à 2,8 mois. - médiane de survie globale : 5,2 mois à 6,1 mois. Pour les patients ayant progressé sous cetuximab en monothérapie : pas de réponse observée après l'ajout d'un platine. Etude rétrospective : - médiane de survie : 3,4 mois pour les soins palliatifs et 3,6 mois pour les patients recevant une chimiothérapie.</p>	
<p>HITT ASCO 2007 [10]</p>	<p>Phase II n=46 Evaluation du cetuximab en association au paclitaxel hebdomadaire dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique.</p>	<p>Cetuximab : dose initiale de 400 mg/m² puis 250 mg/m²/semaine. + paclitaxel : 80 mg/m²/semaine.</p>	<p>35 patients sur 46 évaluable pour la réponse. Réponse complète observée chez 7 patients soit 20 %. Réponse partielle observée chez 18 patients soit 51,4 %. Réponse globale de 71,4 %. Taux de contrôle de la maladie : 88 %.</p>	<p>44 patients sur 46 évaluable pour la toxicité. Toxicités grade 3-4 les plus fréquentes : - rash acnéiforme chez 8 patients, soit 18,2 %. - neutropénie chez 7 patients soit 15,9 % ; 1 patient ayant une neutropénie fébrile. - asthénie : 6 patients (13,6 %). - mucites : 3 patients (6,8 %). - 2 cas de réactions dues à la perfusion de paclitaxel. - 1 cas de réaction due à la perfusion de cetuximab. - 2 cas de neuropathie périphérique.</p>

<p>KNOEDLER ASCO 2009 [11]</p>	<p>Phase II n=84 Evaluation de l'efficacité et de la toxicité de l'association cetuximab + docetaxel chez des patients ayant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou stade III/IV, métastatique ou en rechute, pré-traités par sels de platines</p>	<p>Cetuximab : dose initiale de 400 mg/m² puis 250 mg/m²/semaine, jusqu'à progression de la maladie. + docetaxel : 35 g/m², à J1, J8, J15 toutes les 4 semaines pour un maximum de 6 cycles.</p>	<p>Réponse partielle chez 10 patients (12 %). Stabilisation de la maladie chez 23 patients (27 %). Taux de contrôle de la maladie de 39 %. Médiane de survie sans progression de 4 mois (IC95 % : 2,9 - 5,1 mois).</p>	<p>Principales toxicités grade 3-4 : - perforation gastrique : 1 cas, - pneumonie : 7 cas. - mucites (non détaillé) - toxicités cutanées (non détaillé)</p>
<p>GIBSON ASCO 2009 [12]</p>	<p>Phase II n= 28, dont 27 éligibles. Résultats préliminaires. Evaluation de l'efficacité de l'association cetuximab + bevacizumab, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, métastatiques ou en rechute.</p>	<p>Cetuximab : dose initiale de 400 mg/m² puis 250 mg/m²/semaine. + Bevacizumab : 15 mg/kg tous les 21 jours.</p>	<p>25 patients évaluables pour la réponse. - Réponse partielle chez 5 patients (27 %). - Stabilisation de la maladie chez 14 patients - Progression de la maladie chez 6 patients. Survie sans progression : 2,8 mois. Médiane de survie globale : 8,1 mois.</p>	<p>Toxicités grade 3 : - hémorragie : 1 cas. - infections : 2 cas. - Hypertension : 2 cas. - Rash : 2 cas. - Dysphagie : 4 cas - Hypophosphatémie : 1 cas - Asthénie : 1 cas. 1 patient ayant eu une protéinurie grade 4. 1 patient décédé de pneumonie avec ischémie cardiaque possible.</p>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Argiris AE, Gibson MK, Heron DE, Smith RP, Ferris RL, Lai SY et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel \(T\), cisplatin \(P\), and cetuximab \(E\) followed by concurrent radiation \(X\), P, and E in locally advanced head and neck cancer \(HNC\). J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2008 May 20;26\(15_suppl\):6002.](#)
2. [Kuperman DI, Nussenbaum B, Thorstad W, Haughey B, Lewis J, Adkins D. Retrospective analysis of the addition of cetuximab to induction chemotherapy \(IC\) with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil \(TPF-C\) for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck \(LA-HNSCC\). J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2007 ; 25 : 6072.](#)
3. [Wanebo HJ, Ghebremichael M, Burtness B, Spencer S, Ridge J, Forastiere A, et al. Phase II evaluation of cetuximab \(C225\) combined with induction paclitaxel and carboplatin followed by C225, paclitaxel, carboplatin, and radiation for stage III/IV operable squamous cancer of the head and neck \(ECOG, E2303\) . J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2007 ; 25 : 6015.](#)
4. [De La Garza JG, Granados M, Aguilar JL, Lavin J, Cabrera G, Maldonado F, et al. Phase II clinical trial preliminary report: Cetuximab, gemcitabine and simultaneous radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: Preliminary report. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2006 ; 24 : 15502.](#)

5. [Pfister DG, Su YB, Kraus DH, Wolden SL, Lis E, Aliff TB, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 1072-8.](#)
6. [Langer CJ, Lee JW, Patel UA, Shin DM, Argiris AE, Quon H, et al. Preliminary analysis of ECOG 3303: Concurrent radiation \(RT\), cisplatin \(DDP\) and cetuximab \(C\) in unresectable, locally advanced \(LA\) squamous cell carcinoma of the head and neck \(SCCHN\). J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2008 ; 26 : 6006.](#)
7. [Merlano MC, Numico G, Russi EG, Benasso M, Colantonio I, Vigna Taglianti R, et al. Cetuximab \(C-mab\) and chemo-radiation \(CT-RT\) for loco-regional advanced squamous cell carcinoma of the head and neck \(HNC\): A phase II study. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2007 ; 25 : 6043.](#)
8. [Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, az-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 2171-7.](#)
9. [Vermorken JB, Herbst RS, Leon X, Amellal N, Baselga J. Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum-based therapies. Cancer 2008 ; 112 : 2710-9.](#)
10. [Hitt R, Irigoyen A, Nunez J, Grau J, Garcia Saenz J, Pastor M, et al. Phase II study of combination cetuximab and weekly paclitaxel in patients with metastatic/recurrent squamous cell carcinoma of head and neck \(SCCHN\): Spanish Head and Neck Cancer Group \(TTCC\). J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2007 ; 25 : 6012.](#)
11. [Knoedler MK, Gauler T, Matzdorff A, Jordan O, Schroeder M, Grenwald V, et al. Multicenter phase II study of cetuximab plus docetaxel in 84 patients with recurrent or metastatic, platinum-pretreated SCCHN. ASCO 2009, abstract n° 6048.](#)
12. [Gibson MK, Kies MS, Kim SW, Savvides P, Kotsakis A, Blumenschein GR, Worden F, et al. Cetuximab \(C\) and bevacizumab \(B\) in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma : An updated report. ASCO 2009 abstract n° 6049.](#)

Chimiothérapie d'induction

- **Chimiothérapie d'induction dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en association au cisplatine et au cetuximab**

Une étude de phase II [1] a évalué chez 39 patients, la triple association docetaxel-cisplatine-cetuximab suivie d'une radiothérapie avec cisplatine et cetuximab. Après chimiothérapie, 2 patients ont présenté une réponse complète et 30 patients une réponse partielle. Sur les 28 patients ayant pu bénéficier de la deuxième phase (radiochimiothérapie), 8 patients ont présenté une réponse complète et 20 patients une réponse partielle. Sur l'ensemble de l'étude, 4 décès ont été rapportés, 3 en relation avec l'évolution de la maladie et un en relation avec un infarctus du myocarde. Divers effets indésirables ont été notés : hématologiques, infectieux et digestifs.

Ces données sont actuellement insuffisantes pour permettre d'évaluer de façon pertinente le rapport bénéfices-risques de cette situation.

- **Chimiothérapie d'induction dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en association au cisplatine, au 5FU et à la leucovorine**

Deux essais de phase I-II et un essai de phase II [2-3-4], ayant inclus respectivement 23, 34 et 21 patients, ont évalué la quadruple association docetaxel-cisplatine-5FU-leucovorine en chimiothérapie d'induction.

Les résultats d'efficacité des essais de phase I-II de Colevas de 1998 et 2000 [2-3] ne sont rapportés qu'en termes de réponse clinique. Il a été retrouvé un taux de réponse globale clinique de 100 % pour l'un des essais [2] et de 94 % pour l'autre étude [3]. Les données de toxicités ne sont pas détaillées, la principale toxicité retrouvée étant à type de neutropénies.

L'essai de phase II de Kamnerdsupaphon [4] a inclus 21 patients non pré-traités. Les résultats d'efficacité ont retrouvé un taux de réponse clinique complète de 19 % et de réponse clinique partielle de 28,6 %. Le temps médian jusqu'à progression a été de 49,2 mois. La médiane de survie a été de 42,7 mois. Les principales toxicités aiguës observées ont été à type de mucites, d'asthénies et d'anorexies mais également de neutropénies, d'anémies, et de pertes de poids.

Ces données, résultant d'essais de phase II menés sur de petits effectifs, sont actuellement insuffisantes pour établir de façon pertinente le rapport bénéfices-risques.

- **Chimiothérapie d'induction dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, en association au cisplatine**

L'essai randomisé de phase II de Fonseca [5], qui a inclus 83 patients, a évalué l'association docetaxel-cisplatine (bras A) en chimiothérapie d'induction, en comparaison à l'association cisplatine-5FU (bras B). Sur les 83 patients inclus, 76 étaient évaluables pour la réponse. Le taux de réponse globale retrouvé pour le bras docetaxel-cisplatine a été de 70 % (dont 26 % de réponse complète et 44 % de réponse partielle) et de 69 % pour le bras cisplatine-5FU (16 % de réponse complète et 54 % de réponse partielle). La médiane de survie globale a été de 7,6 mois pour les patients traités par docetaxel-cisplatine et de 9,9 mois pour les patients traités par cisplatine-5FU.

Les toxicités grade 3-4 les plus fréquentes ont été, pour le bras A, des neutropénies (34,1 %) et des diarrhées (9,8 %), et pour le bras B, des mucites (29,3 %) et des neutropénies (19,5 %).

L'essai de phase II de Caponigro de 2001 [6], a inclus 46 patients et a évalué l'association docetaxel-cisplatine en chimiothérapie d'induction. Un taux de réponse globale de 46 % a été observé, dont 11 % de réponse complète. Dix patients sur 46 sont décédés avant pu recevoir la totalité du traitement.

Des données supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer de façon satisfaisante le rapport bénéfices-risques de cette situation.

- **Chimiothérapie d'induction dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, en association avec cisplatine, 5FU et cetuximab**

Un abstract succinct de Kuperman [7], publié à l'ASCO 2007, a étudié chez 23 patients la quadruple association cetuximab-docetaxel-cisplatine-5FU. Les résultats ne rapportent que le taux de réponse pour la tumeur (71 %). Quatre neutropénies fébriles et un sepsis ont été entre autre rapportés, ces effets adverses étant classés grade 3-4.

Les données actuellement disponibles dans cette situation sont actuellement insuffisantes pour établir de façon pertinente le rapport bénéfices-risques.

- **Chimiothérapie d'induction dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, en association au carboplatine**

L'essai comparatif, randomisé de phase II de Sajeevan [8], présenté à l'ASCO 2008, a inclus 60 patients. Il a comparé l'association docetaxel-carboplatine (bras A) à l'association cisplatine-5FU (bras B) en chimiothérapie d'induction des cancers de la cavité buccale localement avancés. L'efficacité a été rapportée en termes de réponse clinique. Le taux de réponse clinique globale a été de 60 % pour le bras A et de 73 % pour le bras B.

Un autre essai de phase II, de Mantovani [9], mené chez 13 patients, a évalué l'association docetaxel-carboplatine administré de façon hebdomadaire durant 6 semaines, en chimiothérapie d'induction des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou au stade IV. Sur 12 patients évaluables, une réponse partielle a été notée chez 2 patients et aucune réponse complète n'a été rapportée. La maladie a été stable chez 10 patients. Des toxicités grade 3-4 ont été observées avec 23,1 % d'anémie, 15,4 % de diarrhées, 7,7 % de neutropénie, 7,7 % de mucites et 7,7 % de neuropathies.

Les résultats de l'essai de phase II randomisé de Sajeevan [8] ne montrent pas de bénéfice en termes de réponse clinique avec l'association docetaxel-carboplatine par rapport au cisplatine-5FU en chimiothérapie d'induction. L'essai de Mantovani [9], ne montre qu'un faible taux de réponse partielle. Ces données sont insuffisantes et ne permettent pas en l'état actuel, de définir le rapport bénéfices-risques de cette association en chimiothérapie d'induction.

- **Chimiothérapie d'induction dans les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, en association avec nedaplatine**

Un essai de phase I-II de Miyazaki [10], incluant 21 patients, a évalué le docetaxel associé à la nedaplatine en chimiothérapie d'induction des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale. Le taux de réponse globale a été de 66,7 %, et de 100 % à la dose de 90 mg/m² de nedaplatine. Une toxicité dose-limitante à type de leucopénie grade 4 a été observée chez un patient.

Ces données ne sont pas suffisantes pour permettre d'évaluer correctement le bénéfices-risques de cette situation.

- **Chimiothérapie d'induction dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en association avec nedaplatine et 5FU**

Un essai de phase I-II d'Uchiyama [11], incluant 40 patients a évalué la triple association docetaxel-nedaplatine-5FU, en chimiothérapie d'induction dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Le taux de réponse globale a été de 76,3 %, avec une réponse complète observée chez 17 patients et une réponse partielle chez 12 patients. Le taux de réponse globale au niveau histologique a été de 55,3 %. Une toxicité dose-limitante à type de neutropénies a été relevée pour deux patients.

Ces données sont actuellement insuffisantes pour une évaluation satisfaisante du rapport bénéfices-risques de cette situation.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
ARGIRIS ASCO 2007 [1]	Résultats préliminaires d'un essai de phase II n= 21 Cancer tête et cou, localement avancé.	Chimiothérapie d'induction avec (protocole TPE) : docetaxel : 75 mg/m ² à J1 + cisplatine : 75 mg/m ² à J1 + cetuximab : 250 mg/m ² à J1, J8 et J15 (après une dose initiale de 400 mg/m ²), tous les 21 jours pendant 3 cycles. Puis radiochimiothérapie avec cisplatine 30 mg/m ² et cetuximab 250 mg/m ² toutes les semaines, suivi d'un traitement d'entretien par cetuximab pendant 6 mois. Antibiothérapie prophylactique administrée avant chaque cycle de chimiothérapie d'induction.	Evaluation de la tumeur après la chimiothérapie d'induction et 8 semaines après le début de la radiochimiothérapie concomitante. 16 patients sur 21, évaluable. Réponse globale chez 15 patients soit 94 %. Réponse complète : 2 patients soit 12,5 %. Réponse partielle : 13 patients soit 81,3 % Stabilisation de la maladie chez 1 patient.	2 patients ayant eu, après la phase d'induction, une réaction durant l'injection au cetuximab, avec sortie de l'essai. 20 patients évaluable pour la toxicité durant le protocole TPE. - neutropénie grade 3 et 4 : n=4 et n= 7 - pas de neutropénie fébrile - anémie grade 3 : 1 cas - thrombopénie grade 3 : 1 cas. - hypomagnésémie grade 3 et 4 : n=2 et n=1 - rash grade 3 : 1 cas - asthénie grade 3 : n=4 - diarrhée grade 3 : 1 cas. 1 patient décédé d'un IDM, après avoir reçu les 3 cycles de la chimiothérapie d'induction (TPE).
COLEVAS 1998 [2]	Phase I-II n= 23 Evaluation d'une CT d'induction par docetaxel-cisplatine-fluorouracile-leucovorine, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, chez des patients non pré-traités.	Protocole TPFL5 durant 3 cycles, avec escalade de dose pour le docetaxel jusqu'à la posologie maximale tolérée. Pour les patients répondeurs à la chimiothérapie : radiothérapie.	Réponse globale : 100 %. Réponse clinique complète : 61 % Réponse clinique partielle : 39 %.	Toxicité dose-limitante : neutropénie Toxicités les plus fréquentes : - nausées. - mucites. - diarrhées. - neuropathies périphériques.

<p>COLEVAS 2002 [3]</p>	<p>Phase I-II n= 34 Evaluation d'une CT d'induction par docetaxel- cisplatine- fluorouracile- leucovorine, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, stade III- IV.</p>	<p>Protocole TPFL durant 3 cycles : - docetaxel : 60 à 95 mg/m² (escalade de doses) - cisplatine : 100 mg/m² - 5FU : 2800 mg/m² en continu - leucovorine : 2000 mg/m², en continu.</p>	<p>Taux de réponse clinique globale : 94 %, avec : - réponse clinique complète : 44 % - réponse clinique partielle : 50 %</p>	<p>Principales toxicités : - neutropénie - mucites</p>
<p>KAMNERDSUPAPHON 2008 [4]</p>	<p>Phase II n= 21 Evaluation d'une CT d'induction sur 4 jours par docetaxel- cisplatine- fluorouracile- leucovorine, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, stade III- IV, chez des patients non- prétraités.</p>	<p>Protocole TPFL : - docetaxel - cisplatine - fluorouracile - leucovorine durant 3 cycles, suivi d'une radiothérapie pour les patients répondeurs.</p>	<p>Taux de réponse clinique globale : 47,6 %, avec : -réponse complète : 19 % - réponse partielle : 28,6 %.</p> <p>Temps médian jusqu'à progression : 49,2 mois. Médiane de survie globale : 42,7 mois.</p>	<p>Principales toxicités aiguës : - mucites, - asthénie, - anorexie.</p> <p>Autres toxicités majeures : - neutropénie, - anémie, - perte de poids.</p>
<p>FONSECA 2005 [5]</p>	<p>Phase II, essai comparatif randomisé n= 83 Evaluation d'une CT d'induction par docetaxel- cisplatine versus cisplatine-5FU, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés, chez des patients non pré-traités par chimiothérapie.</p>	<p>Bras A : - docetaxel : 85 mg/m² à J1 - cisplatine : 40 mg/m² à J1 et J2 ; tous les 21 jours</p> <p>Bras B : - cisplatine : 100 mg/m² à J1 - 5FU : 1000 mg/m² en continu sur 24h sur 5 jours ; tous les 21 jours.</p>	<p>76 patients évaluable pour la réponse.</p> <p>Réponse globale : - bras A : 70 % o rép. complète : 26 % o rép. partielle : 44 % - bras B : 69 % o rép. complète : 16 % o rép. partielle : 54 %</p> <p>Médiane de survie globale : - bras A : 7,6 mois (IC95 % : 5 ,8 à 11,1 mois) - bras B : 9,9 mois (IC95 % : 7,4 à 14,6 mois).</p>	<p>Toxicités grade 3-4 les plus fréquentes : Bras A : - neutropénie : 34,1 %. - diarrhée : 9,8 % Bras B : - mucites : 29,3 % - neutropénie : 19,5 %</p>

<p>CAPONIGRO 2001 [6]</p>	<p>Phase II n= 46 Evaluation d'une CT d'induction par cisplatine et docetaxel, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, inopérables, ou métastatiques, non pré-traités par radiothérapie ou chimiothérapie.</p>	<p>3 cycles de chimiothérapie par : - docetaxel : 75 mg/m² - cisplatine : 100 mg/m² toutes les 3 semaines. Puis : - chimiothérapie complémentaire pour les patients métastatiques ayant une réponse au traitement - ou radiothérapie complémentaire pour les patients répondeurs, avec une maladie localement avancée.</p>	<p>Réponse objective : 21 patients soit 46 % (IC95 % : 31 % à 60 %) : - 5 réponses complètes (11 %) - 16 réponses partielles (35 %)</p>	<p>10 patients n'ayant pas pu compléter le traitement de 3 cycles car décès précoces.</p>
<p>KUPERMAN ASCO 2007 [7]</p>	<p>Etude rétrospective n=23 dont 21 évaluables. Evaluation de l'ajout de cetuximab à une chimiothérapie d'induction avec docetaxel + cisplatine + 5- FU, chez des patients avec un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, localement avancé.</p>	<p>Chimiothérapie d'induction avec : Cetuximab : dose initiale de 400 mg/m² puis 250 mg/m²/semaine, durant 1 à 3 cycles. + protocole TPF : - docetaxel : 75 mg/m² à J1 - cisplatine : 75 mg/m² à J1 - 5-FU 750 mg/m²/J durant 3 jours. Traitement toutes les 3 semaines.</p>	<p>Réponse pour la tumeur primitive : 71 %.</p>	<p>Pas de décès observé. Toxicités grade 3-4 : - neutropénie fébrile : 4 - sepsis : 1 - réactions à l'injection : 4.</p>
<p>SAJEEVAN ASCO 2008 [8]</p>	<p>Phase II, essai comparatif randomisé n= 60 Evaluation d'une CT d'induction par docetaxel- carboplatine versus</p>	<p>Bras A (n=30) : -cisplatine : 100 mg/m² à J1 - 5FU : 1 g/m² en continu de J1 à J4. Bras B (n=30) : - docetaxel : 75 mg/m² - carboplatine AUC6</p>	<p>Réponse clinique globale : - bras A : 18 patients soit 60 % - bras B : 22 patients soit 73 %</p>	<p>Mucites grade 3-4 : - bras A : 20 % - bras B : 16 % Neutropénie fébrile : - bras A : 13 % - bras B : 20 % Thrombocytopénie grade 3-4 :</p>

	cisplatine-5FU, dans les carcinomes épidermoïdes de la cavité orale, localement avancés (stade III-IV).	à J1. Traitements tous les 21 jours, durant 3 cycles. Chirurgie ou radiothérapie ultérieure pour les patients répondeurs		- bras A : 0 % - bras B : 10 % Diarrhée grade 3-4 : - bras A : 6 % - bras B : 0 %
MANTOVANI 2003 [9]	Phase II n= 13 Evaluation d'une CT d'induction par docetaxel-carboplatine, dans les cancers de la tête et du cou, stade IV.	Docetaxel : 30 mg/m ² Carboplatine AUC2. Traitement hebdomadaire durant 6 semaines (6 administrations).	12 patients évaluable pour la réponse à la chimiothérapie d'induction. Réponse globale : 16,7 % (réponses partielles : 2 patients/12). Maladie stable : 83,3 %.	Toxicités grade 3-4 : - neutropénie : 7,7 % - anémie : 23,1 % - diarrhée : 15,4 % - mucites : 7,7 % - neurotoxicité : 7,7 %
MIYAZAKI 2008 [10]	Phase I-II n= 21 Evaluation d'une CT d'induction par docetaxel-nedaplatine dans les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale	Escalade de dose de nedaplatine : de 60 à 90 mg/m ² + docetaxel : 60 mg/m ² à J1.	Réponse globale : 66,7 %. Taux de réponse à 100 % à la posologie de 90 mg/m ² de nedaplatine. A la posologie de 60 mg/m ² de nedaplatine, taux de réponse à 33,3 %.	Toxicité dose-limitante : leucopénie grade 4, durant 2 jours ou plus, observée chez un patient à la dose de 80 mg/m ² de nedaplatine.
UCHIYAMA 2007 [11]	Phase I-II n= 40 Evaluation d'une CT d'induction par docetaxel-nedaplatine-5FU, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou	Phase II - docetaxel : 60 mg/m ² à J1 - nedaplatine : 20 mg/m ² de J1 à J5 - 5FU : 600 mg/m ² /j en continu de J1 à J5	Réponse complète : 17 patients Réponse partielle : 12 patients. Taux de réponse globale : 76,3 %. Taux de réponse globale au niveau histologique : 55,3 %.	Toxicité dose-limitante : neutropénie pour 2 patients

Radiochimiothérapie concomitante

- **Radiochimiothérapie concomitante, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou au stade avancé, en monothérapie**
 - dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou au stade avancé,
 - dans les carcinomes de l'oropharynx stade III-IV,
 - en post-opératoire dans les cancers de la cavité buccale ou oropharyngés,
 - chez des patients âgés ayant un carcinome oropharyngé,
 - en post-opératoire chez des patient atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou à haut risque de rechute.

Différents essais de phase II [12 à 20] ont évalué l'utilisation du docetaxel en monothérapie associé de façon concomitante à la radiothérapie, en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou au stade avancé. Ces études ont été menées dans diverses localisations et sur les populations hétérogènes selon les essais. Les taux de réponse observés bien qu'élevés, ont été variables selon les essais, et les toxicités observées non négligeables à type de toxicités cutanées, de neutropénies, de mucites (jusqu'à 88 %) et fréquemment la nécessité d'une alimentation par sonde de gastrostomie.

Ces données ne permettent pas d'établir actuellement le rapport bénéfices-risques de cette situation.

- **Radiochimiothérapie concomitante, en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, en association au cisplatine**

Un essai de phase II de Bouillet mené sur 82 patients et un essai de phase I-II de Tsao incluant 52 patients (durant la phase II) [22], ont évalué l'association docetaxel-cisplatine en radiochimiothérapie concomitante des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés.

L'essai de Bouillet [21] a comparé l'association docetaxel-cisplatine (bras A) au docetaxel en monothérapie (bras B), avec une administration concomitante à la radiothérapie. Le traitement a été arrêté précocement pour le bras A en raison d'une inefficacité observée avec l'association docetaxel-cisplatine. Pour le bras B, le taux de réponse globale a été de 89 %, le temps médian jusqu'à progression de 31,3 mois et la médiane de survie globale de 36,8 mois. Les toxicités principales ont été à type de mucites (31,9 %) et de toxicité cutanée (21,3 %).

L'essai de Tsao [22] a permis d'observer un taux de contrôle locorégional à 2 ans de 71 %, un taux de survie sans progression à 2 ans de 65 % et un taux de survie globale à 2 ans de 65 %. La médiane de survie a été de 37,8 mois. Les résultats de toxicité ont retrouvé un taux de mucites grade 3 de 81 % et un taux de toxicités cutanées de 44 %. Une alimentation par sonde a été nécessaire chez 17 % des patients en survie sans maladie.

Les résultats de ces essais ne permettent pas de conclure sur le rapport-bénéfices risques de cette association.

- **Radiochimiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou au stade avancé, en association avec cisplatine et 5FU**

Un seul essai de phase II de Rapidis [23] incluant 42 patients dont 39 éligibles après traitement complet (chimiothérapie d'induction puis radiochimiothérapie concomitante), a étudié la triple association docetaxel-cisplatine-5FU administrée de façon concomitante à la radiothérapie. Une réponse complète a été observée chez 64,1 % des patients et une réponse partielle chez 35,9 % des patients. Des toxicités grade 3-4 à type de mucites et de neutropénies ont été observées. Le suivi a été de 18 à 56 mois. Durant ce suivi, 14 patients sont décédés.

Ces données ne permettent pas en l'état actuel d'évaluer le rapport bénéfices-risque de cette association.

- Radiochimiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou au stade avancé, en association au carboplatine

Deux essais de phase I-II, d'Airoidi et Karasawa [24-25], incluant respectivement 30 et 16 patients, ont étudié l'association docetaxel-carboplatine de façon concomitante à une radiothérapie. Les taux de réponse complète ont été de 67 % et 81 %, et les taux de réponse partielle de 30 % et 19 % respectivement. Dans l'essai d'Airoidi après un suivi médian de 2,5 ans, le taux de survie sans progression locale à 3 ans a été de 85 %, le taux de survie sans rechute à 3 ans de 69 % et le taux de survie globale à 3 ans de 60 %. Les principales toxicités ont été des mucites, des neutropénies et des dermites.

Les données actuellement disponibles sur cette association ne permettent pas d'établir le rapport bénéfices-risques.

- Radiochimiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, en association avec bevacizumab

Un essai de phase II, de Savvides présenté à l'ASCO 2008 [26], incluant 23 patients dont 21 ayant complété le traitement, a évalué l'association docetaxel-bevacizumab en radiochimiothérapie concomitante. Une réponse complète a été observée chez 17 patients. Quatre patients ont présenté une rechute ou une atteinte métastatique, et deux d'entre eux sont décédés. Le suivi médian a été de 9 mois. Le taux de survie globale estimé à un an a été de 89 %. Le taux de survie sans progression estimé à un an a été de 78 %. Huit patients ont présenté une réponse complète après une chirurgie réalisée à la suite de la radiochimiothérapie. Une hospitalisation a été nécessaire durant le traitement pour 8 patients en raison d'infections non-neutropéniques (3 cas), de pneumonies (3 cas), d'une déshydratation et d'une infection de plaie.

Ces données ne permettent pas d'établir le rapport bénéfices-risques de cette situation.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
BIETE 2007 [12]	Phase II n= 26 Evaluation d'une radiochimiothérapie concomitante avec docetaxel hebdomadaire dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés et non résécables.	RT + docetaxel hebdomadaire durant 6 semaines.	Après une durée médiane de contrôle de 19 mois (écart : 3,3-42,2 mois) : - taux de réponse : 83,4 % - temps médian jusqu'à progression locale : 16,4 mois (IC95 % : 4,4-28,4 mois) - médiane de survie : 26,9 mois - taux de survie globale à 1 an : 66,9 % (IC95 % : 48,1 % - 85,7 %) - taux de survie globale à 2 ans : 57,5 % (IC95 % : 37,3 % - 77,7 %) - durée médiane de réponse : 15,1 mois (IC95 % : 37,7-26,5 mois)	Mucites grade 3-4 : 88 %. Neutropénie : 72 %. Toxicités cutanées : 92 %, dont 24 % de toxicités grade 3-4. Toxicités tardives sévères grade 3-4, liées à la radiochimiothérapie concomitante : 31,4 %.

			- temps médian jusqu'à échec du traitement : 9,4 mois (IC95 % : 4,7-14,1 mois).	
FUJI 2004 [13]	Phase I-II n= 39 Evaluation du docetaxel hebdomadaire en radiochimiothérapie concomitante dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou	Docetaxel hebdomadaire : 10 mg/m ² (dose recommandée utilisée pour la phase II), durant 6 semaines.	Taux de réponse globale : 96,9 %. Pronostic significativement meilleur pour les patients ayant une réponse complète que pour ceux ayant une réponse partielle.	Toxicités grade 3-4 : - lymphopénie - stomatites - anorexie
LOPEZ-ARGUMEDO ASCO 2006 [14]	Phase II n= 64 Evaluation du docetaxel hebdomadaire en radiochimiothérapie concomitante dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, au stade avancé, non pré-traités et non résecables.	Docetaxel : 20 mg/m ² / semaine + RT 70 Gy au total, 2 Gy/j pendant 7 semaines.	55 patients ayant reçu la totalité de la dose prévue de radiothérapie. 56 patients évaluable pour la réponse. - réponse complète : 28 patients soit 44 %, - réponse partielle : 23 patients soit 36 %, - maladie stable : 2 patients soit 3 %, - progression de la maladie : 3 patients soit 5 % - taux de réponse globale : 80 %. Médiane de survie globale : 74,86 semaines (IC95 % : 40, 40-109, 32 semaines). Médiane de survie sans progression : 48 semaines (IC95 % : 18,80-77,20 semaines). Après un suivi médian de 40 semaines, survie de 34 patients (53 %) dont 21 (33 %) sans maladie.	Nécessité de pose d'une sonde de gastrostomie percutanée ou d'une sonde nasogastrique durant le traitement chez 19 patients. Toxicités grade 2-3-4 : - anémie : 4 %/2 %/0 % - mucites : 21 %/24 %/0 % - dermites : 21 %/20 %/0 % Pas de thrombopénie ou de neutropénie observée. Décès de 4 patients en raison de pneumopathie d'inhalation, durant le traitement. 1 décès lié à une perforation gastrique et 2 décès de cause inconnue, durant le traitement.

<p>TISHLER 2002 [15]</p>	<p>Phase I-II n= 22, dont 21 traités Evaluation du docetaxel hebdomadaire en radiochimiothérapie concomitante dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, après chimiothérapie d'induction.</p>	<p>docetaxel hebdomadaire en radio- chimiothérapie concomitante : escalade de dose (20, 25 et 30 mg/m²) avec dose maximale tolérée de 25 mg/m²</p>	<p>Après un suivi médian de 35 mois (écart : 12 à 59 mois) : survie sans maladie de 66 % des patients après le début de la radiochimiothérapie.</p>	
<p>TISHLER 2006 [16]</p>	<p>Phase I-II n= 31, dont 30 évaluables Evaluation du docetaxel hebdomadaire en radiochimiothérapie concomitante (avec radiothérapie avec « boost ») dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, après chimiothérapie d'induction.</p>	<p>Docetaxel : 20 mg/m² (n=15) ou 25 mg/m² (n=15) + radiothérapie avec boost.</p>	<p>Suivi médian de 42 mois (écart : 27-63 mois).</p> <p>Réponse complète : 21 patients soit 70 %. Réponse partielle : 7 patients soit 23,3 % Progression de la maladie : 2 patients soit 6,7 %.</p> <p>Survie sans maladie chez 93 % des patients après le traitement complet.</p> <p>Echec du traitement chez 8 patients, et décès de 7 patients en raison de la maladie. 1 patient décédé sans signe de la maladie.</p>	<p>Pas de toxicité aiguë dose-limitante observée.</p>
<p>CALAIS 2004 [17]</p>	<p>Phase II n= 63 Evaluation du docetaxel hebdomadaire en radiochimiothérapie concomitante, dans les carcinomes de l'oropharynx stade III-IV.</p>	<p>Radiothérapie : 70 Gy au total, avec 35 fractions. Docetaxel : 20 mg/m²/semaine, pendant 7 cycles, durant la radiothérapie</p>	<p>Survie globale à 3 ans : 47 % (IC95 % : 39 % - 68 %)</p> <p>Survie sans maladie à 3 ans : 39 % (IC95 % : 30 % - 57 %).</p> <p>Taux de contrôle locorégional : 64 %.</p>	<p>Mucites grade 3-4 : 84 %. Toxicités cutanées grade 3-4 : 53 %.</p> <p>Toxicités hématologiques peu fréquentes. Neutropénie grade 3-4 : 5 %.</p>

<p>KOVACS 2005 [18]</p>	<p>Phase II n= 94 Evaluation du docetaxel hebdomadaire en radiochimiothérapie concomitante, dans les carcinomes de la cavité buccale et de l'oropharynx, en postopératoire.</p>	<p>Docetaxel : 20 à 30 mg/m², en association à la radiothérapie, de façon concomitante, en post-opératoire.</p>	<p>Après un suivi médian de 4 ans : - taux de survie à 5 ans : 80 % - survie sans maladie : 73 % Pour les patients ayant un cancer avancé (stade III -IV) : - taux de survie à 5 ans : 83 % -survie sans maladie : 59 %</p>	<p>Toxicité la plus fréquente : mucites grade 3-4.</p>
<p>RODICA-MARICELA ASCO 2008 [19]</p>	<p>Phase II n= 20 Evaluation du docetaxel hebdomadaire en radiochimiothérapie concomitante, dans les carcinomes de l'oropharynx, chez des patients de plus de 65 ans.</p>	<p>Docetaxel : 10 mg/m² + RT : 70 Gy au total. Radio-chimiothérapie suivie de 4 cycles de docetaxel associé au cisplatine.</p>	<p>18 patients en survie et 11 patients sans maladie au moment de l'analyse.</p>	<p>Arrêt de la radiochimiothérapie pour 2 patients en raison des toxicités à type de mucites grade III-IV. Mucites grade III-IV : 4 patients. Hématotoxicités grade III-IV observées chez 5 patients.</p>
<p>WILLEY 2007 [20]</p>	<p>Phase II, multicentrique n= 18 Evaluation du docetaxel hebdomadaire en radiochimiothérapie concomitante dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, chez les patients à haut risque de rechute, en post-opératoire</p>	<p>Radio-chimiothérapie concomitante, 2 à 8 semaines après la chirurgie, avec : -docetaxel : 25 mg/m² - érythropoïétine alpha -radiothérapie : 60 Gy sur 6 semaines.</p>	<p>Après un suivi médian de 30 mois (écart : 5-66 mois) : - survie sans maladie : 56 % - 3 rechutes locales, dont 2 avec atteintes à distance. - 1 rechute à distance. Taux de survie à 1 an : 76 %. Taux de contrôle à 3 ans : 82 %.</p>	<p>Réduction de la posologie du docetaxel à 20 mg/m² pour 5 patients ayant présenté une mucite sévère (grade 3 ou supérieur) de façon prolongée.</p>
<p>BOUILLET ASCO 2007 [21]</p>	<p>Phase II n= 82 Evaluation de l'association docetaxel-cisplatine avec radiothérapie concomitante, en 1^{ère} ligne de traitement des carcinomes épidermoïdes de la</p>	<p>2 bras de traitement : <u>Bras A (n= 35) :</u> Docetaxel : 20 mg/m² + cisplatine : 20 mg/m², toutes les 3 semaines, durant 3 cycles.</p>	<p>Arrêt précoce du traitement pour le bras A, durant la 1^{ère} phase, en raison d'une efficacité insuffisante. Pour le bras B traité par docetaxel seul : - 85 % des patients ayant reçu la totalité du traitement.</p>	<p>Principales toxicités grade 3-4 : - mucites : 31,9 % - toxicité cutanée : 21,3 % Pas de toxicité hématologique, gastro-intestinale ou neurologique grade 3-4 observée.</p>

	tête et du cou localement avancés.	<p><u>Bras B (n=47) :</u> Docetaxel en monothérapie : 20 mg/m², toutes les 3 semaines, durant 7 cycles + RT 70 Gy</p> <p>G-CSF et antibiothérapie prophylactique, recommandée dans les 2 bras.</p>	<p>- taux de réponse globale : 89 % (IC95 % : 75-96 %) - temps médian jusqu'à progression : 31,3 mois (IC95 % : 19,3-42,4 mois) - médiane de survie globale : 36,8 mois (IC95 % : 21,2-49,5 mois).</p>	
TSAO 2006 [22]	Phase I-II n= 52 (phase II) Evaluation de l'association docetaxel-cisplatine avec radiothérapie concomitante, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés.	Phase II : - docetaxel : 15 mg/m ² - cisplatine : 20 mg/m ² + RT toutes les semaines durant 4 semaines (semaines 1 à 4), dans le bras 1 ; et tous les 21 jours aux semaines 1 et 4, dans le bras 2.	<p>- Taux de contrôle locorégional à 2 ans : 71 % - Taux de survie sans progression à 2 ans : 65 % - Taux de survie globale à 2 ans : 65 %.</p> <p>Médiane de survie : 37,8 mois.</p>	<p>- Mucites grade 3 : 81 % - Dermites : 44 %</p> <p>Alimentation par sonde chez 17 % des patients en survie sans maladie.</p>
RAPIDIS 2006 [23]	Phase II n= 42 Evaluation d'une radiochimiothérapie concomitante avec docetaxel, cisplatine et 5FU dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, au stade avancé.	Docetaxel : 40 mg/m ² + cisplatine : 40 mg/m ² + 5FU : 350 mg/m ² , toutes les 2 semaines, durant 4 cycles et administré de façon concomitante à la radiothérapie	<p>Réponse complète : 64,1 % Réponse partielle : 35,9 % Absence de réponse : 21,9 %.</p> <p>Suivi de 18 mois à 56 mois.</p> <p>Décès de 14 patients durant le traitement.</p> <p>Médiane de survie : 40 mois.</p> <p>Rechute locale et survenue de 2 métastases chez 2 patients ayant eu une réponse complète. Progression de la maladie pour tous les patients ayant eu une</p>	<p>Mucites grade 4 : 10 % Mucites grade 3 : 50 % Anémie grade 2 : 40 % Anémie grade 1 : 40 % Neutropénie grade 4 : 17 % Neutropénie grade 3 : 20 % Neutropénie grade 2 : 30 % Thrombocytopénie grade 3 : 3 % Thrombocytopénie grade 1 : 10 %. Xérostomie grade 2 ou supérieur : 70 %.</p> <p>Décès de 14 patients durant le traitement.</p>

			<p>réponse partielle.</p> <p>Pour les patients ayant eu une CT d'induction avec la RT et une réponse complète : taux de survie à 4 ans de 74 %, versus 30 % pour les patients ayant eu une réponse partielle (p=0,0001).</p>	
<p>AIROLDI 2004 [24]</p>	<p>Phase I-II n= 30 Evaluation de l'association docetaxel-carboplatine en radiochimiothérapie concomitante, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, non résecables.</p>	<p>Radiothérapie : 70 Gy, 2Gy/j, 5j/semaine. Docetaxel : 15 à 25 mg/m² à J4 des semaines 2,4 et 6. Carboplatine AU C 0,3 à 0,5 à J1-J5, aux semaines : 1, 3, 5, 7.</p>	<p>Réponse complète : 67 % Réponse partielle : 30 %</p> <p>Après un suivi médian de 2,5 ans : -taux de survie sans progression locale : 85 % - taux de survie sans rechute : 69 % - taux de survie globale : 60 %</p>	<p>Toxicités aiguës grade 4 : - neutropénie : 20 % - mucites : 33 %</p> <p>Toxicités aiguës grade 3 : - mucites : 40 % - neutropénie : 37 % - dermites : 23 % - anémie : 13 %</p>
<p>KARASAWA 2002 [25]</p>	<p>Phase I-II n= 16 Evaluation de l'association docetaxel-carboplatine en radiochimiothérapie concomitante, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.</p>	<p>Docetaxel : 10 mg/m² en une administration par semaine + Carboplatine AUC 0,4/semaine ; 5 administrations + RT dose totale : 64,8 à 82 Gy.</p>	<p>Taux de réponse complète : 81 % Taux de réponse partielle : 19 %</p>	<p>Mucites grade 3 : 69 %.</p> <p>Dermites grade 2 : 56 %.</p>
<p>SAVVIDES ASCO 2008 [26]</p>	<p>Phase II n= 23, dont 21 patients ayant terminé le traitement. Evaluation de l'association bevacizumab-docetaxel en radiochimiothérapie concomitante, en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou,</p>	<p>Docetaxel : 20 mg/m²/semaine, pendant la durée de la radiothérapie. + Bevacizumab : 5 mg/kg/2 semaines, jusqu'à 1 an après la radiothérapie. Radiothérapie</p>	<p>Après un suivi médian de 9 mois (écart : 3 à 23 mois) : - réponse complète : 17 patients. - 4 patients ayant présenté une rechute et/ou une atteinte métastatique ; décès pour deux de ces patients.</p> <p>Taux de survie estimé à 1 an : 89 % (IC 95 % : 64 % à 97 %).</p>	<p>Hospitalisation de 8 patients durant la radiochimiothérapie ou durant la chimiothérapie adjuvante par bevacizumab, pour : - infection non-neutropénique : 3 cas. - pneumonie : 3 cas - déshydratation : 1 cas - infection de plaie : 1 cas.</p>

	localement avancés.	concomitante avec une dose totale de 70 Gy et 1,8 Gy/jour	Taux de survie sans progression, estimé à 1 an : 78 % (IC 95 % : 50 % à 91 %). 8 patients ayant ensuite subi une chirurgie, avec une réponse complète suite à l'intervention.	
--	---------------------	---	--	--

Chimiothérapie des carcinomes localement avancés et /ou métastatique, en rechute

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute locorégionale et/ou métastatiques, en monothérapie

L'essai de phase II de Hitt [27] publié en 2006, a inclus 38 patients et a évalué le docetaxel hebdomadaire en monothérapie dans les situations de rechute ou métastatiques. Un taux de réponse globale de 42 % a été observé, avec une durée médiane de réponse de 8,39 mois. La médiane de survie globale a été de 11,3 mois. Il n'y a pas eu de toxicités grade 3-4 observées.

Un essai comparatif et randomisé de phase II de Guardiola [28], publié en 2004 et incluant 57 patients, a évalué un traitement par docetaxel en monothérapie (bras A) en comparaison au methotrexate en monothérapie (bras B). Le taux de réponse globale a été de 27 % pour le bras traité par docetaxel, versus 15 % pour le bras traité par methotrexate. Il n'y a pas eu de différence significative observée entre les deux bras pour la survie globale et le temps jusqu'à progression. Pour le bras A, des toxicités grade 3-4 ont été observées avec 12,5 % de neutropénie, 1 % de neutropénie fébrile, 19 % d'anémie, 9 % de mucites et 9 % de toxicité unguéale. Dans le bras B, ont été relevées des toxicités grade 3-4 avec 15 % d'anémies et 5 % de mucites.

L'essai de phase II de Koussis [29], présenté à l'ASCO 2007, a inclus 24 patients. Il a évalué le docetaxel hebdomadaire en monothérapie, en 2^{ème} ligne de chimiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute. Un taux de réponse partielle de 25 % (6 patients sur 24) a été retrouvé. Le temps médian jusqu'à progression a été de 3,2 mois. La maladie a été stable chez 6 patients (25 %) et 12 patients (50 %) ont présenté une progression. Les toxicités relevées ont été des mucites de grade 4 pour 3 patients (12,5 %) et des toxicités hématologiques grade 3-4 pour 4 patients (16,7 %).

Trois autres études de phase II [30-31-32] incluant respectivement 24, 31 et 63 patients, ont évalué le docetaxel en monothérapie (selon un schéma d'administration tous les 21 jours) dans les carcinomes épidermoïdes ORL en rechute. Les taux de réponse globale retrouvés allaient de 20,8 % à 42 %, avec une durée de réponse allant jusqu'à 5 mois [32]. Les toxicités observées ont été surtout hématologiques à type de leucopénie et neutropénie, avec des taux retrouvés variables selon les essais.

La variabilité des schémas d'administration et des posologies utilisés dans ces essais, la variabilité des résultats ainsi que l'absence de gain significatif en termes de temps sans progression lorsqu'il est indiqué, ne permettent pas actuellement d'évaluer le rapport bénéfices-risques de façon pertinente.

- **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés et/ou métastatiques, en rechute, en association au carboplatine**

Deux essais de phase II [33-34] ont évalué l'association docetaxel-carboplatine, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute.

L'essai de phase II de Bickmann [33] a comparé l'association docetaxel-carboplatine (groupe 2) avec l'association paclitaxel-carboplatine (groupe 1). Le taux de réponse globale a été de 59,1 % dans le groupe docetaxel-carboplatine et de 48,1 % dans le groupe paclitaxel-carboplatine. Le taux de réponse complète a été de 25 % dans le bras docetaxel-carboplatine et de 9,6 % pour l'association paclitaxel-carboplatine. La maladie a été stable pour 18,2 % des patients du groupe 2 et pour 25 % des patients du groupe 1. La médiane de survie a été de 37 mois pour le bras traité par docetaxel-carboplatine et de 10,9 mois pour le bras traité par paclitaxel-carboplatine. Les toxicités les plus fréquentes ont été des leucopénies, avec des taux de leucopénies grade I/II/III de 12 %/27 %/15 % pour le bras paclitaxel-carboplatine et de 25 %/23 %/16 % pour le groupé traité par docetaxel-carboplatine.

L'essai de phase II, non comparative, de Samlowski [34], a inclus 68 patients. La médiane de survie globale retrouvée a été de 7,4 mois et la médiane de survie sans progression de 3,8 mois. Les toxicités les plus fréquentes ont été des neutropénies avec un taux de neutropénies grade 3 ou supérieur de 61 %.

Les données actuellement disponibles dans cette situation ne sont pas suffisantes pour établir le rapport bénéfices-risques.

- **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés et/ou métastatiques, en rechute, en association au cisplatine**

Plusieurs essais de phase II [35 à 41] ont évalué l'association docetaxel-cisplatine dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute. Ces essais ont été menés sur de petits effectifs, allant de 16 à 44 patients, avec des schémas posologiques variables. Le taux de réponse globale était variable selon les études, allant jusqu'à 53,7 %. La survie médiane allait jusqu'à 11 mois. Les résultats de toxicité rapportés différaient d'un essai à l'autre et allaient jusqu'à 75 % de neutropénie grade 3-4 pour l'un des essais [40]. Dans cet essai, 3 patients sur 25 patients inclus ont arrêté le traitement en raison de toxicités sévères (œdème massif, infarctus du myocarde, thrombocytopenie persistante) et un patient est décédé en raison d'une infection sur neutropénie.

Les données issues de ces différents essais ne permettent pas d'établir le profil bénéfices-risques de cette situation.

- **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés et/ou métastatiques, en rechute, en association au 5FU**

L'essai de phase II de Genet [42] a inclus 63 patients. Le taux de réponse globale observé a été de 20,6 % après évaluation radiologique, ce taux étant de 25,0 % chez les patients pré-traités par chimiothérapie et de 18,6 % chez les patients non pré-traités. Les principales toxicités ont été des neutropénies grade 3-4 chez 66,6 % des patients, avec un taux de neutropénie fébrile de 31,7 %. Des mucites ont été observées chez 31,7 % des patients. Trois décès liés au traitement ont été rapportés.

Ces données sont insuffisantes pour permettre une évaluation pertinente du rapport bénéfices-risques.

- **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés et/ou métastatiques, en rechute, selon un schéma hebdomadaire, en association au raltitrexed (Tomudex®) et au cisplatine**

Un essai de phase I-II de Jonhson-Buarque [43], présenté à l'ASCO 2006, a inclus 24 patients et a évalué l'association docetaxel-carboplatine dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés et/ou en rechute.

Les résultats ne sont exprimés qu'en taux de réponse avec 3 réponses complètes et 19 réponses partielles. Le taux de toxicités grade 3-4 a été de 37,5 %, avec des réductions de posologies nécessaires chez les patients atteints. Un cas de neutropénie fébrile a été observé.

Les données disponibles concernant cette association sont insuffisantes pour permettre d'établir le rapport bénéfices-risques dans cette situation.

- **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés et/ou métastatiques, en rechute, en association au cisplatine et à l'erlotinib**

L'essai de phase II de Kim [44], présenté à l'ASCO 2007, a inclus 50 patients dont 47 étaient évaluable. Cet essai a évalué la triple association docetaxel-cisplatine-erlotinib. Le taux de réponse globale a été de 67 %, et 4 patients sur 47 ont présenté une réponse complète. Le taux de contrôle de la maladie a été de 95 %.

Après un suivi médian de 19 mois, la médiane de survie globale a été de 11 mois et la médiane de survie sans progression de 6,01 mois. Des toxicités grade 3-4 à type de neutropénie (6 patients), déshydratation (4 patients), diarrhée (3 patients) et d'hémorragies (2 patients) ont été rapportés.

Les résultats préliminaires de cet essai ne permettent pas d'établir le rapport bénéfices-risques de cette situation.

- **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés et/ou métastatiques, en rechute, chez des patients pré-traités par chimiothérapie à base de platines, en association au cetuximab**

Un essai de phase II [45] présenté à l'ASCO 2009, a inclus 84 patients et a évalué l'association cetuximab-docetaxel hebdomadaire. Une réponse partielle a été observée chez 10 patients, soit 12 %. La médiane de survie sans progression a été de 4 mois. Divers effets indésirables grade 3-4 ont été rapportés dont une perforation gastrique, 7 pneumonies, ainsi que des mucites et des toxicités cutanées.

Ces données sont actuellement insuffisantes pour établir de façon pertinente le rapport bénéfices-risques de cette association.

- **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés et/ou métastatiques, en rechute, en association à la gemcitabine**

Un essai de phase II [46], de Labourey publié en 2007 a été mené sur 40 patients et a évalué l'association docetaxel-gemcitabine. Sur 32 patients évaluable, 8 ont présenté une réponse partielle et aucune réponse complète n'a été observée. La durée médiane de réponse a été de 6,5 mois. La maladie a été stable chez 13 patients alors qu'elle a progressé chez 11 malades. Une neutropénie grade 3-4 a été observée chez 18 patients (45 %). Trois patients sont décédés suite à une infection, en raison du traitement.

Ces données sont insuffisantes pour une évaluation satisfaisante du rapport bénéfices-risques.

- **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés et/ou métastatiques, en rechute, En association au cisplatine et au 5FU**

Une étude de phase II de Janinis (étude de faisabilité) menée sur 19 patients [47], a été retrouvée sur l'association docetaxel-cisplatine-5FU en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute. Sur les 19 patients inclus, 16 patients étaient évaluable pour la réponse. Deux réponses complètes et 5 réponses partielles ont été notées, pour un taux de réponse globale de 44 %. La maladie a été stable chez 50 % des patients et elle a progressé chez un patient. Le temps médian jusqu'à progression a été de 7,5 mois. La médiane de survie globale a été de 11 mois. Le taux de survie globale à un an a été de 49 %. Une neutropénie fébrile a été rapportée pour 15 % des cycles.

Les données disponibles actuellement ne permettent pas d'évaluer le rapport bénéfices-risques dans cette situation.

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute, chez des patients pré-traités par chimiothérapie à base de platines, en association à l'irinotecan

L'essai de phase II de Sakoda [48], mené sur 18 patients, a évalué l'association irinotecan-docetaxel, en traitement de 2nde intention chez des patients ayant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en rechute et prétraités par chimiothérapie à base de sels de platine +/- docetaxel. Le taux de réponse globale a été de 47,1 % pour l'ensemble des patients et de 25 % pour ceux ayant été pré-traités par docetaxel. Il a été observé un taux de réponse complète de 11,8 % pour l'ensemble des patients. Le taux de neutropénie grade 3-4 a été de 72 %.

Les données actuellement disponibles sur l'association irinotecan-docetaxel en chimiothérapie de 2nde intention des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute, ne sont pas suffisantes pour établir le rapport bénéfices-risques.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
HITT 2006 [27]	Phase II n= 38 Evaluation d'un traitement par docetaxel hebdomadaire, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute ou métastatiques.	Docetaxel hebdomadaire : 30 mg/m ² , durant 4 semaines, toutes les 5 semaines, pour 6 cycles maximum.	Réponse globale : 42 % (IC95 % : 26-58 %). Durée médiane de réponse : 8,39 mois. Médiane de survie globale : 11,3 mois. Taux de survie à 1 an : 39 %.	Pas de toxicités grade 3-4 observées. Pas de diminution de posologies ou d'augmentation des intervalles d'administration en raison de la toxicité.
GUARDIOLA 2004 [28]	Phase II Essai comparatif, randomisé. n= 57 Comparaison d'un traitement hebdomadaire par methotrexate avec un traitement par docetaxel hebdomadaire, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute.	bras A (n=37) : docetaxel hebdomadaire : 40 mg/m ² bras B (n=20) : methotrexate hebdomadaire : 40 mg/m ²	Bras A (docetaxel) : - taux de réponse globale : 27 % (IC95 % : 21,7 % à 32,3 %) Bras B (methotrexate) : - taux de réponse globale : 15 % (IC95 % : 11,2 % à 18,8 %). Résultats comparables entre les 2 bras pour la survie globale et le temps jusqu'à progression.	Pour le bras A (docetaxel), toxicités grade 3-4 : - neutropénie : 12,5 % - neutropénie fébrile : 1 % - anémie : 19 % - mucites : 9 % - toxicité unguéale : 9 % Pour le bras B (methotrexate), toxicités grade 3-4 : - anémie : 15 % - mucites : 5 %
KOUSSIS ASCO 2007 [29]	Phase II n= 24 Evaluation d'un traitement par docetaxel hebdomadaire en chimiothérapie	Docetaxel : 35 mg/m ² /semaine, durant 3 à 4 semaines.	6 réponses partielles soit 25 %, avec une durée médiane de 3,4 mois. Pas de réponse complète observée. Maladie stable : 6	Mucites grade 4 : 3 patients (12,5 %). Toxicités hématologiques grade 3-4 : 4 patients (16,7 %).

	de 2 nd e ligne (ou chimiothérapie palliative) dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatiques.		patients Progression de la maladie : 12 patients Temps médian jusqu'à progression : 3,2 mois (écart : 1,2 à 9 mois).	
COUTEAU 1999 [30]	Phase II n= 24 Evaluation du docetaxel en monothérapie (schéma toutes les 3 semaines), dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou métastatiques, chez des patients non pré-traités par chimiothérapie.	Docetaxel : 100 mg/m ² , toutes les 3 semaines.	21 patients évaluable pour la réponse. Réponse partielle : 5 patients, avec une durée médiane de réponse de 18,7 semaines (écart : 13,1 à 50,3 semaines). Taux de réponse globale : 20,8 % avec une durée médiane de 11,0 semaines (écart : 2,4 à 52,6 semaines).	24 patients évaluable pour la toxicité. Toxicité la plus fréquente : neutropénie. Neutropénie grade IV : 79,2 %. Durée médiane de 4 jours. Pas de neutropénie fébrile observée. Œdème modéré à sévère : 29,2 %. Autres toxicités : - cutanées : 75 % - asthénie : 50 % - infection : 29,2 % - nausées : 16,7 % - diarrhée : 12,5 % - stomatites : 16,7 %
DREYFUSS 1996 [31]	Phase II n= 31 Evaluation du docetaxel en monothérapie, dans les cancers de la tête et du cou, au stade avancé, ou métastatique ou en rechute.	Docetaxel : 100 mg/m ² , tous les 21 jours.	29 patients évaluable pour la réponse. Réponse complète : 4 patients soit 13 %. Réponse partielle : 9 patients soit 29 %. Maladie stable 9 patients soit 29 %. Progression de la maladie : 7 patients soit 23 %. Taux de réponse globale : 42 % (IC95 % : 24 % à 60 %). Durée médiane de réponse : 5 mois	30 patients évaluable pour la toxicité. Principale toxicité : leucopénie (installation rapide et durée brève). Chez 16 patients (53 %) : survenue d'une fièvre au nadir. Nécessité d'une réduction de la posologie chez 13 patients. Réactions d'hypersensibilité

			(écart : 2 à 14 mois).	chez 4 patients. Neuropathie périphérique grade 3 chez 2 patients. Asthénie grade 2-3 : 20 % et 33 %. Œdème modéré chez 5 patients (17 %).
INUYAMA 1999 [32]	Phase II n= 63 patients éligibles, dont 59 évaluable. Evaluation du docetaxel en monothérapie dans les cancers de la tête et du cou, au stade avancé en rechute.	Docetaxel : 60 mg/m ² toutes les 3 à 4 semaines.	Réponse complète : 1 patient Réponse partielle : 13 patients. Maladie stable : 25 patients. Progression de la maladie : 20 patients. Taux de réponse globale : 22,2 % (IC95 % : 12,7 % à 34,5 %) pour les patients éligibles et 23,7 % (IC95 % : 13,6 à 36,6 %) pour les patients évaluable. Parmi les patients pré-traités (n=46) : 1 réponse complète et 7 réponses partielles observées, avec un taux de réponse de 17,4 %.	Principales toxicités hématologiques : - leucopénie avec taux de 95,1 % (> ou égale au grade 3), - neutropénie : 90,3 % (> ou égale au grade 3). Autres toxicités (> ou égale au grade 3) : - anorexie : 9,7 % (6 cas) - dyspnée : 3,2 % (2 cas) -asthénie : 3,2 % (2 cas). 1 patient ayant eu une pneumopathie interstitielle.
BICKMANN ASCO 2006 [33]	Phase II n= 96 patients, dont 44 pour le groupe traité par docetaxel-carboplatine. Evaluation de l'association paclitaxel-carboplatine ou docetaxel-carboplatine chez les patients ayant un carcinome épidermoïde de	Groupe 1 (n=52) : paclitaxel : 100 mg/m ² carboplatine AUC2 Groupe 2 (n=44) : docetaxel 35 mg/m ² carboplatine AUC2 Traitements hebdomadaires, durant au maximum 6 cycles. Pour la majorité des patients : traitement de 1 ^{ère} ligne avec CT, chirurgie et	Résultats après rechute locale ou à distance : Réponse complète : - Groupe 1 : 9,6 % - Groupe 2 : 25 % Réponse partielle : - Groupe 1 : 38,5 % - Groupe 2 : 34,1 % Taux de réponse globale : - Groupe 1 : 48,1 % -Groupe 2 : 59,1 %	Toxicité la plus fréquente : leucopénie. Leucopénie grade I/II/III : - groupe 1 : 12 %/27 %/15 % - groupe 2 : 25 %/23 %/16 %

	la tête et du cou, métastatique ou en rechute.	radiothérapie ou radiochimiothérapie.	<p>Maladie stable :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1 : 25 % - Groupe 2 : 18,2 % <p>Médiane de survie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1 : 10,9 mois - Groupe 2 : 37 mois 	
SAMLOWSKI 2007 [34]	Phase II n= 68 Evaluation de l'association docetaxel-carboplatine dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou métastatiques ou persistants ou en rechute.	Docetaxel : 65 mg/m ² + carboplatine AUC6, toutes les 3 semaines.	<p>Médiane de survie sans progression : 3,8 mois (IC 95 % : 3,1 mois à 4,8 mois).</p> <p>Médiane de survie globale : 7,4 mois (IC 95 % : 6,2 mois à 8,9 mois)</p>	Toxicité la plus fréquente : neutropénie grade 3 ou supérieur : 36 patients soit 61 %.
BAUR 2002 [35]	Phase II n= 34 patients dont 30 éligibles. Evaluation d'une CT de 1 ^{ère} ligne par cisplatine et docetaxel, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés non résécables, métastatiques ou en rechute	Docetaxel : 80 mg/m ² à J1 Cisplatine : 70 mg/m ² à J2. Traitement toutes les 3 semaines.	<p>Taux de réponse objective : 53 % (IC95 % : 34,33 % à 71,66 %).</p> <p>2 patients ayant eu une rémission complète au niveau histologique.</p> <p>4 patients ayant eu une rémission complète au niveau clinique.</p> <p>10 patients ayant eu une rémission partielle de la maladie.</p> <p>Maladie stable chez 3 patients.</p> <p>Progression de la maladie chez 7 patients.</p> <p>Durée médiane de réponse : 5 mois (écart : 3 à 8 mois).</p>	<p>Granulocytopénie grade 4 : 37 %.</p> <p>Granulocytopénie grade 3 : 10 %.</p> <p>6 patients décédés de septicémie.</p>

<p>CHIA 2006 [36]</p>	<p>Phase I-II n= 16 Evaluation d'un traitement par docetaxel hebdomadaire associé au cisplatine dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute locorégionale et/ou métastatiques, chez des patients non pré-traités par chimiothérapie au stade avancé.</p>	<p>Escalade de doses de docetaxel et de cisplatine durant la phase I, avec : - docetaxel : 25 à 35 mg/m² - cisplatine : 20 à 25 mg/m². Augmentation des doses sur 3 semaines, avec une semaine d'arrêt. Réponse évaluée tous les 2 cycles.</p>	<p>Réponse complète : 1 pt Réponse partielle : 2 patients. Maladie stable : 7 patients. Durée médiane de réponse ou de maladie stable : 3 mois (écart : 2 à 19 mois).</p>	<p>Pas de toxicités hématologiques grade 3-4 ou de neutropénie fébrile observée. Dysphagie grade 3 : 1 cas. Vomissements grade 3 : 1 cas. Toxicités métaboliques grade 3 : 3 cas. Pas de décès liés au traitement.</p>
<p>GUNTINAS-LICHIUS 2006 [37]</p>	<p>Phase II n= 21 Evaluation d'un traitement par docetaxel hebdomadaire associé au cisplatine, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, métastatiques et en rechute.</p>	<p>Docetaxel : 35 mg/m² hebdomadaire, Cisplatine : 25 mg/m² hebdomadaire, durant 3 semaines, suivies d'une semaine d'arrêt.</p>	<p>Réponse partielle : 8 patients soit 42 %. Maladie stable : 8 patients soit 42 %. Progression de la maladie : 3 patients soit 16 %. Suivi médian : 7,2 mois (IC95 % : 5,9 à 9,3 mois). Temps médian jusqu'à progression : 3,5 mois (IC 95 % : 2,0 à 5,0 mois). Médiane de survie globale : 10,7 mois (IC95 % : 6,4 à 15,0 mois).</p>	<p>Toxicités grade 3 : 2 patients soit 10 %. Pas de toxicités grade 4 observées.</p>
<p>GEDLICKA 2002 [38]</p>	<p>Phase II n= 40, dont 38 évaluable Evaluation de l'association docetaxel-cisplatine dans les carcinomes épidermoïdes de</p>	<p>Docetaxel : 75 mg/m² à J1 Cisplatine : 75 mg/m² à J1. Traitement toutes les 3 semaines, pour au maximum 6 cycles.</p>	<p>Taux de réponse globale : 52,5 % (IC95 % : 36,1 % à 68,5 %). Réponse complète : 7 patients soit 17,5 %. Réponse partielle : 14 patients soit 35 %.</p>	<p>Myélosuppression fréquente. Neutropénie grade 3 : 12 patients (30 %) Neutropénie grade 4 : 12 patients (30 %).</p>

	la tête et du cou en rechute, incurables et /ou métastatique.		<p>Parmi les patients ayant été traités par radiothérapie ou chirurgie : taux de réponse globale de 42,8 % avec 2 réponses complètes et 7 réponses partielles. Maladie stable : 8 patients (38,1 %). Progression de la maladie chez 3 patients (14,3 %).</p> <p>6 des 13 patients ayant eu au préalable une radiochimiothérapie +/- chirurgie ont répondu au traitement, avec 2 réponses complètes (15,4 %) et 4 réponses partielles (30,8 %). Pas de modification chez 4 patients (30,8 %) et progression de la maladie chez 2 patients (15,4 %).</p> <p>Durée médiane de réponse pour l'ensemble des patients : 10 mois (écart : 3 à 20 mois).</p> <p>Médiane de survie globale : 11 mois (écart : 1 à 30 mois).</p>	<p>Complication avec septicémie dans 5 cas.</p> <p>Toxicités non hématologiques sévères peu fréquentes, en dehors de l'alopécie : - diarrhée : 5 % - nausées et vomissements : 5 % - stomatites : 2,5 %.</p>
GLISSON 2002 [39]	Phase II n= 36 Evaluation de l'association docetaxel-cisplatine dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute ou incurables.	Docetaxel : 75 mg/m ² Cisplatine : 75 mg/m ² à J1, tous les 21 jours.	<p>32 patients évaluable pour la réponse.</p> <p>Taux de réponse globale : 40 %.</p> <p>Réponse complète : 6 %</p> <p>Réponse partielle : 34 %</p> <p>Délai médian de réponse : 5 semaines.</p> <p>Durée médiane de réponse : 4,9 mois.</p> <p>Temps médian jusqu'à</p>	<p>Neutropénie grade 4 : 71 %, dont 2 patients ayant eu une neutropénie fébrile sans infection documentée mais avec antibiothérapie nécessaire. Infection grade 3 chez 4 autres patients</p> <p>Autres toxicités sévère grade 3-4 : - asthénie : 25 %,</p>

			<p>progression sur l'ensemble des patients (n=36) : 4 mois.</p> <p>Médiane de survie : 9,6 mois.</p> <p>Taux de survie à 1 an : 27 %.</p>	<p>- nausées : 11 %, - fièvre : 8 %, - vomissements : 8 %, - réactions d'hypersensibilité sévères : 8 %, - diarrhée : 8 %.</p> <p>Stomatite sévère chez 1 patient.</p>
<p>SPECHT 2000 [40]</p>	<p>Phase II n= 25 Evaluation de l'association docetaxel-cisplatine dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, disséminés ou en rechute.</p>	<p>Docetaxel : 75 mg/m² Cisplatine : 75 mg/m² Toutes les 3 semaines, durant 8 cycles maximum.</p>	<p>24 patients évaluable pour la réponse.</p> <p>Taux de réponse globale : 33 %, avec une durée médiane de 2,2 mois.</p> <p>Réponse complète : 8 %, avec une durée médiane de 17,1 mois.</p> <p>Réponse partielle : 25 %, avec une durée médiane de 4,9 mois.</p> <p>Médiane de survie : 11 mois.</p>	<p>24 patients évaluable pour la toxicité.</p> <p>1 décès probablement liée au traitement, avec neutropénie et infection.</p> <p>Arrêt du traitement pour 3 patients en raison d'une toxicité sévère (œdème massif, infarctus du myocarde, thrombocytopenie persistante).</p> <p>Toxicité modérée à sévère la plus fréquente : neutropénie grade 3-4 chez 75 % des patients.</p>
<p>SCHOFFSKI 1999 [41]</p>	<p>Phase II n= 44, dont 41 éligibles. Evaluation de l'association docetaxel-cisplatine dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés, métastatiques ou en rechute.</p>	<p>Docetaxel : 100 mg/m² Cisplatine : 75 mg/m². Traitement toutes les 3 semaines.</p>	<p>31 patients évaluable pour la réponse.</p> <p>Réponse complète : 6 patients.</p> <p>Réponse partielle : 16 patients.</p> <p>Taux de réponse globale : 53,7 % (IC95 % : 37,4 % à 69,3 %).</p> <p>Parmi les 22 patients n'ayant pas été pré-traités, avec un cancer localement avancé ou métastatique : - 5 réponses</p>	<p>Sortie de 4 patients de l'essai en raison de toxicités.</p> <p>1 décès lié au traitement, avec pneumonie.</p>

			complètes - 14 réponses partielles. Sur 9 patients pré-traités : - 1 réponse complète - 2 réponses partielles.	
GENET 2004 [42]	Phase II n= 63 Evaluation de l'association docetaxel-5FU dans les cancers de la tête et du cou en rechute locale et/ou métastatiques.	Docetaxel : 75 mg/m ² à J1 5FU : 1000 mg/m ² /j de J1 à J5. Traitement toutes les 3 semaines.	Taux de réponse globale : 20,6 % (évaluation radiologique). Patients pré-traités : taux de réponse globale de 25,0 %, versus 18,6 % pour les patients non pré-traités.	Principales toxicités grade 3-4 : - neutropénie : 66,6 % - neutropénie fébrile : 31,7 % - mucites : 31,7 %. Toxicités grade 3-4 moins importantes avec la réduction de la posologie du 5FU à 750 mg/m ² /jour : - neutropénie fébrile : diminution de 40,0 % à 27,9 % - mucites : diminution de 55,0 % à 20,9 %. Survenue de 3 décès liés au traitement (dont 2 à la posologie de 750 mg/m ² /j de 5FU).
JONHSON-BUARQUE ASCO 2006 [43]	Phase I-II n= 24 Evaluation de l'association raltitrexed-docetaxel-cisplatine, hebdomadaire, en traitement des carcinomes de la tête et du cou, localement avancés et en rechute, après chirurgie et radiothérapie.	Docetaxel : 35 mg/m ² + raltitrexed : 1 mg/m ² + cisplatine : 25 mg/m ² à J1, J8 et J15, suivi d'une semaine sans administration, pendant 3 à 6 cycles.	Taux de réponse globale : 91,6 %, avec 3 réponses complètes et 19 réponses partielles.	Toxicités grade 3-4 chez 37,5 % des patients, avec nécessité d'une réduction des posologies chez ces patients. 1 cas de neutropénie fébrile. Pas de décès lié au traitement observé.
KIM ASCO 2007 [44]	Phase II Résultats préliminaires. n= 50, dont 47	- Docetaxel : 75 mg/m ² IV, toutes les 3 semaines, - Cisplatine : 75 mg/m ² IV, toutes les 3 semaines.	Réponse complète : 4 patients. Réponse partielle : 25 patients.	Toxicités grade 3-4 : - Neutropénie : 6 patients. - Déshydratation : 4

	<p>patients évaluables</p> <p>Evaluation d'une triple association avec docetaxel-cisplatine-erlotinib, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, métastatiques et/ou en rechute.</p>	<p>-Erlotinib : 150 mg/j per os</p>	<p>Maladie stable : 12 patients/ Taux de réponse globale : 67 %. Taux de contrôle de la maladie : 95 %.</p> <p>Après un suivi médian de 19 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - médiane de survie globale : 11 mois (IC95 % : 8,61-22,5 mois). - médiane de survie sans progression : 6,01 mois (IC95 % : 4,37-8,25 mois). 	<p>patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée : 3 patients. - Hémorragie : 2 patients. <p>Toxicités grade 1-2 les plus fréquentes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - diarrhée -nausées -rashes.
<p>KNOEDLER ASCO 2009 [45]</p>	<p>Phase II n=84</p> <p>Evaluation de l'efficacité et de la toxicité de l'association cetuximab + docetaxel chez des patients ayant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou stade III/IV, métastatique ou en rechute, pré-traités par sels de platines.</p>	<p>Cetuximab : dose initiale de 400 mg/m² puis 250 mg/m²/semaine, jusqu'à progression de la maladie. + docetaxel : 35 g/m², à J1, J8, J15 toutes les 4 semaines pour un maximum de 6 cycles.</p>	<p>Réponse partielle chez 10 patients (12 %). Stabilisation de la maladie chez 23 patients (27 %). Taux de contrôle de la maladie de 39 %.</p> <p>Médiane de survie sans progression de 4 mois (IC95 % : 2,9 - 5,1 mois).</p>	<p>Principales toxicités grade 3-4 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - perforation gastrique : 1 cas, - pneumonie : 7 cas. <p>mucites toxicités cutanées</p>
<p>LABOUREY 2007 [46]</p>	<p>Phase II, multicentrique. n= 40</p> <p>Evaluation de l'association gemcitabine-docetaxel, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, métastatiques ou en rechute.</p>	<p>Docetaxel : 75 mg/m² à J8 + gemcitabine : 1000 mg/m² à J1 et J8, toutes les 3 semaines, pendant 6 cycles.</p>	<p>32 patients évaluables pour la réponse.</p> <p>Taux de réponse globale : 20 % (IC 95 % : 9,0 % à 35,7 %)</p> <p>Réponse partielle : 8 (20,0 %)</p> <p>Stabilisation de la maladie chez 13 patients (32,5 %). Progression de la maladie chez 11 patients (27,5 %).</p> <p>Durée médiane de</p>	<p>Neutropénie grade 3-4 : 18 patients (45,0 %).</p> <p>3 décès liés au traitement, suite à une infection.</p>

			réponse : 6,5 mois (IC 95 % : 5,8 à 7,2 mois).	
JANINIS 2000 [47]	Phase II, étude de faisabilité. n= 19 Evaluation d'une chimiothérapie par docetaxel-cisplatine-5FU chez des patients avec carcinome épidermoïde de la tête et du cou, localement avancé et/ou en rechute, en majorité pré-traités par radiothérapie et naïfs de chimiothérapie.	- Docetaxel : 80 mg/m ² à J1 - cisplatine : 40 mg/m ² à J2 et J3 - 5FU : 1000 mg/m ² en continu de J1 à J3. GCS-F administré à la majorité des patients entre J4 et J8.	16 patients évaluable pour la réponse. Réponse objective : 44 %. 2 réponses complètes. 5 réponses partielles. Maladie stable : 50 %. Progression de la maladie chez 1 patient. Temps médian jusqu'à progression : 7,5 mois (écart : 4 à 17,5 mois). Survie médiane de 11 mois (écart : 1 à 18 mois). Taux de survie à un an : 49 %.	Neutropénie fébrile : 15 % des cycles. Pas de décès liés au traitement.
SAKODA 2008 [48]	Phase II Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute, chez des patients pré-traités par chimiothérapie à base de platines. Traitement de 2 nd e ligne.	Irinotecan : 60 à 90 mg/m ² + docetaxel : 50 à 60 mg/m ²	17 patients évaluable pour la réponse au traitement. Taux de réponse complète : 11,8 % (n=2) Taux de réponse partielle : 35,3 % (n=6) Taux de réponse globale : 47,1 % Chez les patients prétraités par docetaxel : taux de réponse globale de 25,0 %	Neutropénie grade 3 ou 4 : 72,2 %

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Argiris A, Karamouzis MV, Heron DE, Smith R, Ferris R, Lai S et al. Phase II trial of docetaxel \(T\), cisplatin \(P\), and cetuximab \(E\) followed by concurrent radiation \(RT\), P, and E in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma \(HNSCC\). J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2007 June 20;25\(18_suppl\):6051.](#)
2. [Colevas AD, Busse PM, Norris CM, Fried M, Tishler RB, Poulin M et al. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin for squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II trial. J Clin Oncol 1998 April;16\(4\):1331-9.](#)
3. [Colevas AD, Norris CM, Tishler RB, Lamb CC, Fried MP, Goguen LA et al. Phase I/II trial of outpatient docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin \(opTPFL\) as induction for squamous cell carcinoma of the head and neck \(SCCHN\). Am J Clin Oncol 2002 April;25\(2\):153-9.](#)
4. [Kamnerdsupaphon P, Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Sumitsawan Y, Tharavichitkul E, Sukthomya V. Taxotere, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin \(TPFL\) as induction chemotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Gan To Kagaku Ryoho 2008 November;35\(11\):1869-73.](#)
5. [Fonseca E, Grau JJ, Sastre J, Garcia-Gomez JM, Rueda A, Pastor M et al. Induction chemotherapy with cisplatin/docetaxel versus cisplatin/5-fluorouracil for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised phase II study. Eur J Cancer 2005 June;41\(9\):1254-60.](#)
6. [Caponigro F, Massa E, Manzione L, Rosati G, Biglietto M, De LL et al. Docetaxel and cisplatin in locally advanced or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: a phase II study of the Southern Italy Cooperative Oncology Group \(SICOG\). Ann Oncol 2001 February;12\(2\):199-202.](#)
7. [Kuperman DI, Nussenbaum B, Thorstad W, Haughey B, Lewis J, Adkins D. Retrospective analysis of the addition of cetuximab to induction chemotherapy \(IC\) with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil \(TPF-C\) for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck \(LA-HNSCC\). J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2007 June 20;25\(18_suppl\):6072.](#)
8. [Sajeevan KV, Lakshmiah KC, Rani A, Suresh TM, Ankit J, Saini K et al. The efficacy, toxicity profile and tolerability of cisplatin plus 5-FU versus docetaxel plus carboplatin as induction therapy in locally advanced oral cancer: An experience from a tertiary cancer centre from South India. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2008 May 20;26\(15_suppl\):17017.](#)
9. [Mantovani G, Massa E, Astara G, Murgia V, Gramignano G, Ferrelli L et al. Six-week induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiation therapy in stage IV head and neck cancer: a phase II study with organ-sparing purposes. Oncol Rep 2003 May;10\(3\):759-66.](#)
10. [Miyazaki A, Kobayashi J, Yamamoto T, Kido Y, Takemura K, Abe M et al. A single-institute phase I/II trial combining nedaplatin dose escalation with a fixed dose of docetaxel for induction chemotherapy of oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol 2008 May;44\(5\):471-6](#)
11. [Uchiyama K, Iwabuchi H, Nakayama S. Phase I/II clinical trial of induction chemotherapy with nedaplatin \(CDGP\), docetaxel \(DOC\) and 5-fluorouracil \(5-FU\) for squamous cell carcinoma of head and neck. Gan To Kagaku Ryoho 2007 January;34\(1\):43-8.](#)
12. [Biete SA, Marruecos QJ, Calvo Manuel FA, Verger FE, Roviroso CA, Grau de Castro JJ et al. Phase II trial: concurrent radio-chemotherapy with weekly docetaxel for advanced squamous cell carcinoma of head and neck. Clin Transl Oncol 2007 April;9\(4\):244-50.](#)
13. [Fujii M, Tsukuda M, Satake B, Kubota A, Kida A, Kohno N et al. Phase I/II trial of weekly docetaxel and concomitant radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Clin Oncol 2004 April;9\(2\):107-12.](#)

14. [Lopez-Argumedeo G, Lopez-Vivanco G, Fernandez R, az de Corcuera I, Sancho A, Rubio I et al. Concurrent chemoradiotherapy \(crt\) with weekly docetaxel \(d\) for advanced head and neck cancer. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2006 June 20;24\(18_suppl\):15516.](#)
15. [Tishler RB, Norris CM, Jr., Colevas AD, Lamb CC, Karp D, Busse PM et al. A Phase I/II trial of concurrent docetaxel and radiation after induction chemotherapy in patients with poor prognosis squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 2002 October 1;95\(7\):1472-81.](#)
16. [Tishler RB, Posner MR, Norris CM, Jr., Mahadevan A, Sullivan C, Goguen L et al. Concurrent weekly docetaxel and concomitant boost radiation therapy in the treatment of locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 July 15;65\(4\):1036-44.](#)
17. [Calais G, Bardet E, Sire C, Alfonsi M, Bourhis J, Rhein B et al. Radiotherapy with concomitant weekly docetaxel for Stages III/IV oropharynx carcinoma. Results of the 98-02 GORTEC Phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 January 1;58\(1\):161-6.](#)
18. [Kovacs AF, Mose S, Bottcher HD, Bitter K. Multimodality treatment including postoperative radiation and concurrent chemotherapy with weekly docetaxel is feasible and effective in patients with oral and oropharyngeal cancer. Strahlenther Onkol 2005 January;181\(1\):26-34.](#)
19. [Rodica Maricela A, Oprea L, Minea L, Bacinschi X, Primejdie V, Florea I. Concurrent radiation therapy and weekly docetaxel in elderly patients with oropharyngeal carcinoma. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2008 May 20;26\(15_suppl\):6049.](#)
20. [Willey CD, Murphy BA, Netterville JL, Burkey BB, Shyr Y, Shakhtour B et al. A Phase II multi-institutional trial of chemoradiation using weekly docetaxel and erythropoietin for high-risk postoperative head and neck cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 April 1;67\(5\):1323-31.](#)
21. [Bouillet T, Nizri D, Zawadi A, Herman D, Cupissol D, Demaux H et al. A randomized phase II study of concomitant CT \(docetaxel\(+/-\)cisplatin\) and \(RT\) in first-line treatment of locally advanced head and neck cancer \(LAHNC\). J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2007 June 20;25\(18_suppl\):6047.](#)
22. [Tsao AS, Garden AS, Kies MS, Morrison W, Feng L, Lee JJ et al. Phase I/II study of docetaxel, cisplatin, and concomitant boost radiation for locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. J Clin Oncol 2006 September 1;24\(25\):4163-9.](#)
23. [Rapidis AD, Trichas M, Stavrinidis E, Roupakia A, Ioannidou G, Kritselis G et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: final results from a phase II study with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil with a four-year follow-up. Oral Oncol 2006 August;42\(7\):675-84.](#)
24. [Airoidi M, Cattel L, Cortesina G, Giordano C, Pedani F, Recalenda V et al. Docetaxel, carboplatin and concomitant radiotherapy for unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: pharmacokinetic and clinical data of a phase I-II study. Am J Clin Oncol 2004 April;27\(2\):155-63.](#)
25. [Karasawa K, Shinoda H, Katsui K, Seki K, Kohno M, Hanyu N et al. Radiotherapy with concurrent docetaxel and carboplatin for head and neck cancer. Anticancer Res 2002 November;22\(6B\):3785-8.](#)
26. [Savvides P, Greskovich J, Bokar JA, Narayan A, van Heeckeren W, Stepnick DW et al. Phase II study of bevacizumab with docetaxel and radiation in locally advanced head and neck squamous cell cancer. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2008 May 20;26\(15_suppl\):6071.](#)
27. [Hitt R, Amador ML, Quintela-Fandino M, Jimeno A, del VO, Hernando S et al. Weekly docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 2006 January 1;106\(1\):106-11.](#)

28. [Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, Cupissol D, Tchiknavorian X, Bompas E et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. Eur J Cancer 2004 September;40\(14\):2071-6.](#)
29. [Koussis H, Scola A, Bergamo F, Tonello S, Jirillo A, Basso U et al. Weekly docetaxel as second-line \(palliative\) chemotherapy in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma \(SCCHN\). J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2007 June 20;25\(18 suppl\):6067.](#)
30. [Couteau C, Chouaki N, Leyvraz S, Oulid-Aissa D, Lebecq A, Domenge C et al. A phase II study of docetaxel in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Br J Cancer 1999 October;81\(3\):457-62.](#)
31. [Dreyfuss AI, Clark JR, Norris CM, Rossi RM, Lucarini JW, Busse PM et al. Docetaxel: an active drug for squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 1996 May;14\(5\):1672-8.](#)
32. [Inuyama Y, Kataura A, Togawa K, Saijo S, Satake B, Takeoda S et al. Late phase II clinical study of RP56976 \(docetaxel\) in patients with advanced/recurrent head and neck cancer. Gan To Kagaku Ryoho 1999 January;26\(1\):107-16.](#)
33. [Bickmann A, Holzgraefe M, Wolf M, Schroder M. Combination therapy of docetaxel, carboplatin or paclitaxel, carboplatin for patients with metastatic/recurrent carcinoma of the head and neck \(SCCHN\). J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2006 June 20;24\(18 suppl\):5576.](#)
34. [Samlowski WE, Moon J, Kuebler JP, Nichols CR, Gandara DR, Ozer H et al. Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck \(SCCHN\): a Southwest Oncology Group Phase II study. Cancer Invest 2007 April;25\(3\):182-8.](#)
35. [Baur M, Kienzer HR, Schweiger J, DeSantis M, Gerber E, Pont J et al. Docetaxel/cisplatin as first-line chemotherapy in patients with head and neck carcinoma: a phase II trial. Cancer 2002 June 1;94\(11\):2953-8.](#)
36. [Chia S, Laskin JJ, D'Aloisio S, Vinduska B, Webster M, Kangarloo SB et al. A phase I/II trial of weekly docetaxel and cisplatin for locoregionally recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck \(SCCHN\). J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2006 June 20;24\(18 suppl\):15523.](#)
37. [Guntinas-Lichius O, Appenrodt S, Veelken F, Krug B. Phase II study of weekly docetaxel and cisplatin in patients with advanced recurrent and metastatic head and neck cancer. Laryngoscope 2006 April;116\(4\):613-8.](#)
38. [Gedlicka C, Formanek M, Selzer E, Burian M, Kornfehl J, Fiebigler W et al. Phase II study with docetaxel and cisplatin in the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Oncology 2002;63\(2\):145-50.](#)
39. [Glisson BS, Murphy BA, Frenette G, Khuri FR, Forastiere AA. Phase II Trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2002 March 15;20\(6\):1593-9.](#)
40. [Specht L, Larsen SK, Hansen HS. Phase II study of docetaxel and cisplatin in patients with recurrent or disseminated squamous-cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol 2000 July;11\(7\):845-9.](#)
41. [Schoffski P, Catimel G, Planting AS, Droz JP, Verweij J, Schrijvers D et al. Docetaxel and cisplatin: an active regimen in patients with locally advanced, recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Results of a phase II study of the EORTC Early Clinical Studies Group. Ann Oncol 1999 January;10\(1\):119-22.](#)
42. [Genet D, Cupissol D, Calais G, Bontemps P, Bourgeois H, Dutin JP et al. Docetaxel plus 5-fluorouracil in locally recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II multicenter study. Am J Clin Oncol 2004 October;27\(5\):472-6.](#)

43. [Johnson-Buarque EJ, Sr. Phase I/II trial of induction chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma \(LAHNC\) and recurrent disease \(RD\) after surgery/radiotherapy with weekly docetaxel \(D\), tomudex \(T\) and cisplatin \(P\)--DTP. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2006 June 20;24\(18 suppl\):15536.](#)
44. [Kim ES, Kies MS, Glisson BS, Tsao A, Ginsberg LE, Holsinger FC et al. Final results of a phase II study of erlotinib, docetaxel and cisplatin in patients with recurrent/metastatic head and neck cancer. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2007 June 20;25\(18 suppl\):6013.](#)
45. [Knoedler MK, Gauler T, Matzdorff A, Jordan O, Schroeder M, Grenwald V, et al. Multicenter phase II study of cetuximab plus docetaxel in 84 patients with recurrent or metastatic, platinum-pretreated SCCHN. ASCO 2009, abstract n° 6048.](#)
46. [Labourey JL, Cupissol D, Calais G, Tourani JM, Kohser F, Borel C et al. Docetaxel plus gemcitabine in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II multicenter study. Am J Clin Oncol 2007 June;30\(3\):278-82.](#)
47. [Janinis J, Papadaku M, Xidakis E, Boukis H, Poulis A, Panagos G et al. Combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in previously treated patients with advanced/recurrent head and neck cancer: a phase II feasibility study. Am J Clin Oncol 2000 April;23\(2\):128-31.](#)
48. [Sakoda T, Morizane R, Nosaka A, Nakahara K, Fukutsuji K, Yamanishi M et al. Docetaxel \(TXT\) and irinotecan \(CPT-11\) as a second-line chemotherapy for platinum-pretreated squamous cell carcinoma of the head and neck. Gan To Kagaku Ryoho 2008 August;35\(8\):1311-4.](#)

Chimiothérapie des carcinomes localement avancés et /ou métastatiques, en rechute

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés ou métastatiques, en association au cisplatine, au 5-FU et à l'acide folinique

Un essai de phase I-II et un essai de phase II de Caponigro [1-2], incluant respectivement 45 et 36 patients, publié en 2000 et 2002, ont évalué la triple association raltitrexed-cisplatine-5FU, avec l'adjonction d'acide folinique, avec pour le 2nd essai de Caponigro de 2001 [2], une comparaison à l'association cisplatine-methotrexate-5FU-acide folinique.

Pour l'essai de Caponigro de 2000, les taux de réponse observés ont été de 20 % pour la réponse complète, de 47 % pour la réponse partielle. Des neutropénies ont été observées avec toutes les posologies.

L'essai de Caponigro de 2002 [2], a comparé la triple association raltitrexed-cisplatine-5FU (bras A), avec l'adjonction d'acide folinique, et l'association cisplatine-methotrexate-5FU-acide folinique (bras B). Une analyse intermédiaire a été réalisée après l'inclusion de 36 patients dans chaque bras de traitement. Les taux de réponse ont été de 28 % pour la réponse complète, de 53 % pour la réponse partielle et pour le bras A. Pour le bras B, le taux de réponse complète a été de 8 %, le taux de réponse partielle de 34 %. Les toxicités observées dans les deux bras ont été surtout des neutropénies (toxicité la plus fréquente), avec des neutropénies grade 3-4 chez 45 patients sur 61 dans le bras A et 23 patients sur 36 dans le bras B.

Les données actuellement disponibles ne mettent pas en évidence un intérêt particulier de cette association et ne permettent pas d'évaluer de façon pertinente le rapport bénéfices-risques.

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatiques, en monothérapie

Deux essais de phase II [3 ; 4], datant de 1998 et de 2000, incluant respectivement 27 et 24 patients, ont évalué l'usage du raltitrexed en monothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute ou métastatiques.

Dans l'essai de Samlowski et al [3], le taux de réponse globale observé a été de 3,7 %, et la médiane de survie globale de 6 mois. Une toxicité de grade 4 à type de diarrhée a été observée, ainsi qu'une toxicité de grade 5 avec atteinte de l'artère carotide.

Aucune réponse au traitement n'a été observée dans l'essai de Clarke [4]. La maladie était stable chez 5 patients avec une durée médiane de réponse de 188 jours et une médiane de survie de 101 jours.

Les données de ces deux essais ne permettent pas de démontrer une efficacité du raltitrexed en monothérapie et sont insuffisantes pour établir le rapport bénéfices-risques dans cette situation.

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatiques, en association au carboplatine

Un essai de phase II de Galetta [5] publié en 2005 et incluant 32 patients, a évalué l'association raltitrexed-carboplatine en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute ou métastatiques.

Les résultats n'ont retrouvé qu'une réponse partielle chez 7 patients. Le temps médian jusqu'à progression a été de 4,2 mois et la médiane de survie de 9,8 mois. La maladie a été stable chez 10 patients et il y a eu une progression chez 13 patients.

Les données disponibles ne mettent pas en évidence un intérêt particulier de cette association et sont pas suffisantes pour une évaluation du rapport bénéfices-risques.

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés, en rechute après chirurgie et radiothérapie, en association au docetaxel et au cisplatine

Un essai de phase I-II de Jonhson-Buarque [6], présenté à l'ASCO 2006, a inclus 24 patients et a évalué l'association docetaxel-raltitrexed-cisplatine dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés et/ou en rechute.

Les résultats ne sont exprimés qu'en taux de réponse avec 3 réponses complètes et 19 réponses partielles. Le taux de toxicités grade 3-4 a été de 37,5 %, avec des réductions de posologies nécessaires chez les patients atteints. Un cas de neutropénie fébrile a été observé.

Les données disponibles concernant cette association sont insuffisantes pour permettre d'établir le rapport bénéfices-risques dans cette situation.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
CAPONIGRO 2000 [1]	Phase I-II n= 45 Evaluation de l'association par cisplatine/raltitrexed /5-FU et acide folinique, en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés ou métastatiques.	Cisplatine : dose initiale de 40 mg/m ² , suivi de raltitrexed : dose initiale de 2,5 mg/m ² à J1 + acide folinique : dose fixe de 250 mg/m ² suivi de 5-FU : dose initiale de 750 mg/m ² à J2. Traitement toutes les 2 semaines, pendant 8 cycles au maximum. Escalade de dose pour le cisplatine, le raltitrexed et le 5-FU, jusqu'à la dose toxique limitante.	Réponse complète : 20 %. Réponse partielle : 47 %. Taux de réponse globale de 67 % (IC 95 % : 51 % à 80 %). Réponse au traitement observée chez les 15 patients traités à la dose maximale tolérée (dose choisie pour la phase II) : avec 5 réponses complètes et 10 réponses partielles (réponse globale de 100 %).	Toxicité la plus fréquente : neutropénie, avec toutes les posologies.
CAPONIGRO 2002 [2]	Phase II n= 36 Evaluation de l'association par cisplatine/raltitrexed /5-FU et acide folinique, en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés ou métastatiques, chez des patients non pré-traités par chimiothérapie.	Première analyse après le recrutement de 36 patients évaluable dans chaque bras. Bras A (n=36) : Cisplatine : 60 mg/m ² + raltitrexed : 2,5 mg/m ² à J1 suivi de : -acide folinique : 250 mg/m ² + 5-FU : 900 mg/m ² , à J2	Analyse intermédiaire après inclusion de 36 patients dans chaque bras : Bras A : - 10 réponses complètes (28 %). - 19 réponses partielles (53 %). Taux de réponse globale : 81 %. Bras B : - 3 réponses complètes (8 %)	Toxicité la plus fréquente : neutropénie. Neutropénie grade 3-4 : - bras A : 45 patients sur 61. - bras B : 23 patients sur 36. 2 décès dans le bras B avec un décès lié à une mucite grade 4, et un décès lié à une toxicité rénale grade 4.

		<p>Bras B (n=36) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cisplatine : 65 mg/m² + methotrexate : 500 mg/m² à J1 <p>suivi de :</p> <ul style="list-style-type: none"> -acide folinique 250 mg/m² + 5-FU : 800 mg/m², à J2. <p>Traitements répétés toutes les 2 semaines.</p>	<p>- 12 réponses partielles (34 %).</p> <p>Taux de réponse globale de 42 %.</p> <p>Différence entre les 2 bras pour la réponse complète et le taux de réponse globale statistiquement significative (respectivement p=0,03 et p < 0,001).</p> <p>Recrutement se poursuivant jusqu'à 61 patients dans le bras A avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 13 réponses complètes - 34 réponses partielles. <p>Taux de réponse globale de 77 %. (IC 95 % : 64 % à 87 %).</p>	
SAMLOWSKI 1998 [3]	<p>Phase II n= 27</p> <p>Evaluation du raltitrexed en monothérapie, en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatiques.</p>	Raltitrexed administré en monothérapie.	<p>Taux de réponse globale : 3,7 % (IC 95 % : 0,1 % à 19 %).</p> <p>Survie médiane de 6 mois.</p>	<p>Nausées et vomissements minimes.</p> <p>Hématotoxicités non fréquentes.</p> <p>1 cas de diarrhée grade 4, avec sortie du patient de l'essai.</p> <p>1 cas d'atteinte de l'artère carotide (toxicité grade 5).</p>
CLARKE 2000 [4]	<p>Phase II n= 24</p> <p>Evaluation du raltitrexed en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, inopérable, en rechute ou métastatiques.</p>	Raltitrexed : 3 mg/m ² IV, toutes les 3 semaines, jusqu'à 6 cycles maximum.	<p>Aucune réponse complète ou partielle observée.</p> <p>Stabilisation de la maladie chez 5 patients, avec durée médiane de réponse de 188 jours (écart : 61-436).</p> <p>Médiane de survie pour l'ensemble des patients : 101 jours (écart : 20 à 436).</p>	Bonne tolérance générale.

<p>GALETTA 2005 [5]</p>	<p>Phase II n= 32 Evaluation de l'association carboplatine - raltitrexed en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatiques.</p>	<p>Raltitrexed : 3 mg/m² IV, + carboplatine AUC5, toutes les 3 semaines.</p>	<p>115 cycles administrés au total, avec médiane de 3 cycles administrés par patient.</p> <p>Temps médian jusqu'à progression : 4,2 mois. Durée médiane de survie : 9,8 mois.</p> <p>Réponse partielle chez 7 patients (22 %). Stabilisation de la maladie chez 10 patients (31 %). Progression de la maladie chez 13 patients (48 %).</p>	<p>Neutropénie grade 3-4 : 8 patients (25 %).</p> <p>Anémie grade 3-4 : 2 patients.</p> <p>Thrombocytopénie chez 1 patient.</p> <p>Pas de toxicités grade 3-4 non hématologiques observées.</p> <p>1 cas d'hépatotoxicité grade 2 ayant conduit à la sortie du patient de l'essai.</p>
<p>JONHSON-BUARQUE ASCO 2006 [6]</p>	<p>Phase I-II n= 24 Evaluation de l'association raltitrexed-docetaxel-cisplatine, hebdomadaire, en traitement des carcinomes de la tête et du cou, localement avancés et en rechute, après chirurgie et radiothérapie.</p>	<p>Docetaxel : 35 mg/m² + raltitrexed : 1 mg/m² + cisplatine : 25 mg/m² à J1, J8 et J15, suivi d'une semaine sans administration, pendant 3 à 6 cycles.</p>	<p>Taux de réponse globale : 91,6 %, avec 3 réponses complètes et 19 réponses partielles.</p>	<p>Toxicités grade 3-4 chez 37,5 % des patients, avec nécessité d'une réduction des posologies chez ces patients.</p> <p>1 cas de neutropénie fébrile.</p> <p>Pas de décès lié au traitement observé.</p>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Caponigro F, Comella P, Rivellini F, Avallone A, Budillon A, Di GE et al. Cisplatin, raltitrexed, levofoinic acid and 5-fluorouracil in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase I-II trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group \(SICOG\). Ann Oncol 2000 May;11\(5\):575-80.](#)
2. [Caponigro F, Rosati G, De RP, Avallone A, De R, V, De LL et al. Cisplatin, raltitrexed, levofoinic acid and 5-fluorouracil in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II randomized study. Oncology 2002;63\(3\):232-8.](#)
3. [Samlowski WE, Lew D, Kuebler PJ, Kolodziej MA, Medina JE, Mangan KF et al. Evaluation of Tomudex in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. Invest New Drugs 1998;16\(3\):271-4.](#)
4. [Clarke SJ, Zalcborg J, Olver I, Mitchell PL, Rischin D, Dalley D et al. Open label, multi-centre phase II study of raltitrexed \("Tomudex"\) in patients with inoperable squamous-cell carcinoma of head and neck. Ann Oncol 2000 February;11\(2\):239-41.](#)

5. [Galetta D, Giotta F, Rosati G, Gebbia V, Manzione L, Di BM et al. Carboplatin in combination with raltitrexed in recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A multicentre phase II study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale \(G.O.I.M.\). Anticancer Res 2005 November;25\(6C\):4445-9.](#)
6. [Johnson-Buarque EJ, Sr. Phase I/II trial of induction chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma \(LAHNC\) and recurrent disease \(RD\) after surgery/radiotherapy with weekly docetaxel \(D\), tomudex \(T\) and cisplatin \(P\)--DTP. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2006 June 20;24\(18 suppl\):15536.](#)

EXPERTS ET GROUPES DE TRAVAIL AYANT PARTICIPE A CES TRAVAUX

Groupe Médico-Pharmaceutique

Groupe de Travail Ad Hoc « ORL » :

David COEFFIC, coordonateur du groupe de travail ad hoc « cancers ORL », oncologue médical, Grenoble

Xavier ARMOIRY, pharmacien, Lyon
Dominique BREILH, pharmacien, Bordeaux
Joël GUIGAY, oncologue médical, Villejuif
Claude LINASSIER, onco-hématologue, Tours
Rémi MARIANOWSKI, chirurgien ORL, Brest
Frédéric ROLLAND, oncologue médical, Nantes

Christian RICHE, responsable
« pharmacovigilance », pharmacologue, Brest

David ASSOULINE, oncologue médical, Grenoble
Alain ASTIER, pharmacien, Créteil
Thierry CONROY, oncologue médical, Nancy
Stéphane CULINE, oncologue médical, Créteil
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
Samuel LIMAT, pharmacien, Besançon
Isabelle MADELEINE-CHAMBRIN, pharmacien, Paris
Michel MARTY, oncologue médical, Paris
Pierre MONGIAT-ARTUS, urologue, Paris
Catherine MONTAGNIER-PETRISSANS, pharmacien, Paris
Aline MOUSNIER, pharmacien, Nice
Catherine OLLIVIER, pharmacien, Caen
Muriel PAUL, pharmacien, Créteil
Frédéric PINGUET, pharmacien, Montpellier
Christine PIVOT, pharmacien, Lyon
Eric PUJADE-LAURINE, oncologue médical, Paris
Marie-Claude SAUX, pharmacien, Pessac
Jean-François TOURNAMILLE, pharmacien, Tours
Marie-Christine WORONOFF, pharmacien, Besançon

Comité de Lecture

Jean BOURHIS, radiothérapeute, Villejuif
Odile BRUN, radiothérapeute, Grenoble
Jean LACAU SAINT-GUILY, chirurgien ORL, Paris

Jean-Louis LEFEBVRE, chirurgien ORL, Lille
Stéphanie PARAT, pharmacien, Lyon
Danielle PREBAY, pharmacien, Strasbourg

AFSSAPS : Le *GTOH* (Groupe de Travail en Onco-Hématologie) du 26 juin 2008 présidé par Michel Marty, le *Comité de Qualification* du 8 juillet 2009 présidé par Charles Caulin et la *Commission d'AMM* du 16 juillet 2009 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 22 juillet 2009 présidée par Gilles Bouvenot a examiné ce document et n'a pas émis d'objection à sa publication.

Pilotage Institut National du Cancer

Natalie Hoog-Labouret, médecin, responsable du Département Médicaments:
Gisèle Do Outeiro, médecin, chef de projet et Benoît Mourlat, pharmacien, chargé de projet.