



RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE HORS GHS

PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES HORS GHS

# CANCERS DIGESTIFS

DATE DE PUBLICATION : Mars 2011



# SOMMAIRE

PRÉAMBULE.....	- 4 -
SYNTHESE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX.....	- 6 -
DE LA LISTE « HORS-GHS » DANS LES CANCERS DIGESTIFS .....	- 6 -
▶ ALIMTA® - pemetrexed .....	- 8 -
▶ AVASTIN® - bevacizumab .....	- 13 -
▶ ERBITUX® - cetuximab .....	- 18 -
▶ HERCEPTIN® - trastuzumab .....	- 21 -
▶ LIPIOCIS® - esters ag iodes .....	- 22 -
▶ PHOTOBARR® - porfimer sodium .....	- 23 -
▶ PHOTOFRIN® - porfimer sodium .....	- 24 -
▶ TAXOTERE® - docetaxel.....	- 25 -
▶ TOMUDEX® - raltitrexed .....	- 29 -
▶ VECTIBIX® - panitumumab.....	- 32 -
ANNEXE.....	- 34 -
SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNÉES NE PERMET PAS L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE.....	- 34 -
ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 24 mars 2010 .....	- 34 -
▶ AVASTIN® - bevacizumab .....	- 35 -
▶ LIPIOCIS® - esters ag iodes .....	- 38 -
▶ PHOTOBARR® - porfimer sodium .....	- 40 -
▶ TAXOTERE® - docetaxel.....	- 41 -
▶ VECTIBIX® - panitumumab.....	- 43 -
Experts et groupes de travail ayant participé à ces travaux.....	- 45 -

# PRÉAMBULE

---

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

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

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

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

**Pour chaque médicament, trois catégories de situations sont identifiées :**

- Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)\*
- Situations temporairement acceptables : Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT)
- Situation non acceptable : rapport bénéfice/risque défavorable.

*\*Dans le texte du RBU sont mentionnés les éléments extraits de la rubrique 4.1 « Indications Thérapeutiques » de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) qui se rapportent à la thématique traitée, au moment de l'analyse.*

*Il est rappelé, toutefois, que l'AMM disponible sur le site de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ou sur le site de l'AFSSAPS est la seule réglementairement valide.*

La classification en situations temporairement acceptables et non acceptables est basée sur l'analyse des données cliniques disponibles à la date du 24 mars 2010. Cette classification est sujette à réévaluation en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques. En tout état de cause, les protocoles thérapeutiques temporaires sont établis pour une durée maximale de 4 ans, et feront l'objet de réévaluations à intervalles réguliers.

S'agissant des prescriptions en situations temporairement acceptables, le patient devra être informé du cadre hors-AMM, sous la responsabilité du médecin prescripteur qui appuie sa décision thérapeutique sur un protocole reposant sur un consensus national provisoire, compte tenu de l'état des connaissances scientifiques.

## Forme de présentation

Pour chaque molécule, les situations relevant des trois catégories sont présentées de façon synthétique dans une première page.

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

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

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

De façon pratique, il est donc nécessaire :

- que l'opportunité de la prescription ait été évaluée, **au cas par cas**, dans le cadre de **pratiques pluridisciplinaires** (réunion de concertation pluridisciplinaire RCP en cancérologie) ;
- et que le prescripteur **argumente, dans le dossier du patient**, sa prescription en faisant référence aux travaux des sociétés savantes et à la littérature internationale.

**NOTA :**

L'attitude thérapeutique consistant à administrer un traitement médicamenteux avant le geste chirurgical couramment appelée « traitement néo-adjuvant » ne constitue pas une situation clinique susceptible d'être classée dans le référentiel. Elle est considérée comme pouvant être une option thérapeutique dans le cadre d'un traitement en situation adjuvante.

La décision éventuelle de proposer une chimiothérapie néo-adjuvante doit être prise en RCP.

D'une manière générale, les schémas posologiques ou séquentiels différents de ceux préconisés dans les AMM ne sont pas évalués par le référentiel, à l'exception de ceux dont le rapport bénéfice/risque est défavorable ou si le choix d'un autre schéma représente une perte de chance pour le patient.

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

**MODIFICATIONS APPORTÉES SUR LES PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES  
TEMPORAIRES DEPUIS LA VERSION DE MAI 2009**

- **Pas de nouveau PTT rédigé.**

**En raison de la radiation au 1<sup>er</sup> mars 2011 de la liste en sus des molécules gemcitabine et irinotecan, les PTT définis pour GEMZAR® et génériques gemcitabine et CAMPTO® irinotecan et générique sont supprimés.**

## SYNTHESE DE L'EVALUATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX DE LA LISTE « HORS-GHS » DANS LES CANCERS DIGESTIFS

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

CANCERS DIGESTIFS	AMM	PTT	SNA
<b>▶ ALIMTA® - pemetrexed-</b>			
▪ Mésothéliome péritonéal		X	
▪ Cancer colorectal métastatique			X
▪ Cancer du pancréas avancé ou métastatique			X
<b>▶ AVASTIN® - bevacizumab</b>			
▪ Avastin® est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.	X		
▪ Instauration du bevacizumab seul quelle que soit la ligne de traitement (cette situation ne concerne pas le traitement de maintenance)			X
▪ Cancer du pancréas			X
▪ Cancer colorectal en 1 <sup>ère</sup> ligne en association au cetuximab			X
▪ Cancer colorectal en 1 <sup>ère</sup> ligne en association au panitumumab			X
<b>▶ ERBITUX® - cetuximab</b>			
▪ Erbitux® est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur de croissance épidermique (EGFR) :	X		
▪ En association avec une chimiothérapie			
▪ En monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan			
▪ Cancer colorectal en 1 <sup>ère</sup> ligne en association au bevacizumab			X
▪ Cancer du pancréas en association à la gemcitabine			X
<b>▶ HERCEPTIN® - trastuzumab</b>			
▪ Herceptin est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction oesogastrique, avec surexpression tumorale de HER2, en association à la capécitabine ou au 5-fluorouracile et au cisplatine chez les patients n'ayant pas été précédemment traité pour leur maladie métastatique. Herceptin doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 déterminée par une méthode précise et validée, définie par IHC2+ confirmé par un résultat FISH+, ou par IHC3+.	X		
<b>▶ LIPIOCIS® - esters AG iodés</b>			
▪ Traitement des hépatocarcinomes avec thrombose de la veine porte, non résécable non transplantable	X		
<b>▶ PHOTOBARR® - porfimer sodium</b>			
▪ La thérapie photodynamique avec ce médicament est indiquée dans l'ablation de la dysplasie de haut grade chez les patients présentant un endobrachyoesophage ou œsophage de Barrett associé	X		

<b>▶ PHOTOFRIN® - porfimer sodium</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement des rechutes du cancer de l'œsophage ayant fait l'objet d'un traitement loco-régional antérieur</li> </ul>	X		
<b>▶ TAXOTERE® - docetaxel</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Taxotere® en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction oesogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Adénocarcinome métastatique de l'œsophage chez des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique en association avec 5FU et le cisplatine</li> </ul>		X	
<b>▶ TOMUDEX® - raltitrexed</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez des malades n'ayant pas reçu de fluoropyrimidine dans cette situation</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez des malades ayant une contre-indication ou une intolérance aux fluoropyrimidines</li> </ul>		X	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cancer colorectal en situation adjuvante</li> </ul>			X
<b>▶ VECTIBIX® - panitumumab</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Vectibix® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté (type sauvage), après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotecan</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cancer colorectal en 1<sup>ère</sup> ligne en association avec le bevacizumab</li> </ul>			X

▶ <b>ALIMTA® - PEMETREXED</b>	
Nom commercial	ALIMTA®
Dénomination commune internationale	<b>PEMETREXED</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	LILLY FRANCE
Présentation	Pdr. Inj. 100 et 500 mg
Date de publication	Juillet 2010

#### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Pas d'indication réglementairement admise dans les cancers digestifs.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Mésothéliome péritonéal, maladie orpheline.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancer colorectal métastatique.
- Cancer du pancréas avancé ou métastatique.

## ARGUMENTAIRE

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

##### Mésothéliome péritonéal, maladie orpheline.

Le pemetrexed possède une AMM dans le mésothéliome pleural (maladie orpheline), en association avec le cisplatine, apportant par rapport au cisplatine seul un bénéfice de qualité de vie et de survie [6].

Il n'y a pas de raison de penser que l'efficacité soit différente dans le mésothéliome péritonéal du fait de la parenté morphologique et anatomopathologique entre les tumeurs mésothéliales et péritonéales, où quelques études pilotes suggèrent une efficacité comparable. Ce manque de données doit conduire le prescripteur à prendre toute mesure corrective en utilisant les données de sécurité déduite des autres utilisations.

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

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat		
				PEM	PEM / CIS	PEM / CARBO
Carteni 2008 [1]	Non randomisée Seul ou en association 1 <sup>ère</sup> ligne ou 2 <sup>ème</sup> ligne N= 109	Pemetrexed (PEM) : 500 mg/m <sup>2</sup>  Cisplatine (CIS) : 75mg/m <sup>2</sup>  Carboplatine (CARBO) : AUC5	Réponse	12.5 %	20 %	24.1 %
			Survie médiane	10.3 mois		
			Survie à un an	41.5 %	57.4 %	Non dispo
			Anémie	6.4 %		
			Neutropénie grade 3-4	34.6 %		
			Réponse	15 %		
Simon 2008 [2]	Phase II 1 <sup>ère</sup> ligne En association N= 20	Pemetrexed : 500 mg/m <sup>2</sup>  Gemcitabine : 1 250 mg/m <sup>2</sup>	Réponse partielle	3 patients		
			Contrôle de la maladie	50 %		
			Temps de progression	10.4 mois		
			Survie globale	26.8 mois		
			Neutropénie grade 3-4	60 %		
			Neutropénie fébrile grade 3-4	10 %		
			Décès lié au traitement	1 patient		
Jänne 2005 [3]	Pemetrexed seul ou en association avec Cisplatine Mésothéliome péritonéal N= 98 Patients naïfs (n=38) et prétraités (n=57) et 3 manquants	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> Cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup>		Patients naïfs	Patients prétraités	
			Réponse globale	25 %	23.3 %	
			Réponse complète	3 pts	0 pt	
			Réponse partielle	4 pts	10 pts	
			Maladie stable	12 pts	21 pts	
			Maladie en progression	9 pts	12 pts	
			Survie	Non atteinte	13.1 mois	
Karthaus Abstract ASCO 2006 [4]	Pemetrexed seul ou en association avec Cisplatine ou Carboplatine N= 89 mésothéliomes dont 22 mésothéliomes péritonéales	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> Cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup> Carboplatine: AUC5	Réponse globale	77 %		
			Survie	13.65 mois		
			Temps jusqu'à progression	11.54 mois		
			Nausées grade 3-4	4 patients		
			Neutropénie grade 3-4	4 patients		
			Décès	8 patients		

Carteni 2009 [5]	Non randomisée Mésothéliome peritoneal 1ère ligne et 2ème ligne N= 109 Pemetrexed (P, n= 38) Pemetrexed + cisplatine (PCis, n= 37) Pemetrexed + carboplatine (PCarbo, n=34)	Pemetrexed : 500 mg/m <sup>2</sup> Cisplatine : 75 mg/m <sup>2</sup> Carboplatine: AUC5		<b>P</b>	<b>PCis</b>	<b>PCarbo</b>	<b>p</b>
			Taux de réponse	<b>12.5%</b> IC 95% [3.5- 29]	<b>20%</b> IC95% [7.7-38.6]	<b>24.1%</b> IC95% [10.3- 43.5]	
			Survie médiane	<b>10.3 mois</b>	Non disponible	Non disponible	0.1701
			Survie à un an	<b>41.5%</b> IC 95% [4.6- 78.4]	<b>57.4%</b> IC 95% [10.3- 100]	<b>Non atteint</b>	
			Anémie grade 3-4	<b>11.4%</b>	<b>2.7%</b>	<b>21.9%</b>	0.0380
			Neutropénie	<b>40%</b>	<b>27%</b>	<b>37.5%</b>	0.5153
			Leucopénie	<b>31.4%</b>	<b>13.5%</b>	<b>25%</b>	0.1781
			Thrombocytopénie	<b>8.6%</b>	<b>10.8%</b>	<b>15.6%</b>	0.6892

## ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

### Cancer colorectal métastatique

Le pemetrexed a une activité faible dans les cancers colorectaux en termes de réponse de survie avec un profil de risque significatif ; atteinte des lignées sanguines et un décès dans une des études. Ces données sont issues d'essais de phase II portant sur un nombre de patients limités. Cette situation est donc non acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Cripps 1999 [7]	Phase II Monothérapie 1ère ligne N= 32	Pemetrexed 600 mg/m <sup>2</sup> Après 9 patients, dose réduite à 500 mg/m <sup>2</sup>		Réponse globale	<b>17.2 %</b>
				Réponse complète	<b>1 patient</b>
				Réponse partielle	<b>4 patients</b>
				Maladie stable	<b>14 patients</b>
				Temps jusqu'à progression	<b>3.3 mois</b>
				Décès (sepsis)	<b>1 patient</b>
John 2000 [8]	Phase II Monothérapie 1ère ligne N= 46	Pemetrexed 600 mg/m <sup>2</sup>		Réponse globale	<b>15.4 %</b>
				Réponse complète	<b>1 patient</b>
				Réponse partielle	<b>5 patients</b>
				Maladie stable	<b>15 patients</b>
				Temps jusqu'à progression	<b>4.4 mois</b>
				Survie	<b>16.2 mois</b>
				Survie à un an	<b>65 %</b>
				Thrombocytopénie grade 3-4	<b>18 %</b>
				Neutropénie grade 3-4	<b>55 %</b>
Anémie grade 3-4	<b>18 %</b>				
Réaction cutanée grade 2-3	<b>53 %</b>				

## Cancer du pancréas avancé ou métastatique

Dans les cancers pancréatiques, le pemetrexed n'apporte pas de bénéfice en termes de survie en association à la gemcitabine dans un essai de phase III randomisée [9]. La toxicité est significativement augmentée dans le bras pemetrexed/gemcitabine comparativement à la gemcitabine seule.

Cette situation est donc non acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
Miller 2000 [9]	Phase II 1 <sup>ère</sup> ligne	Pemetrexed 600 mg/m <sup>2</sup>		Réponse globale	5.7 %		
				Réponse complète	1 patient		
				Réponse partielle	1 patient		
				Durée de réponse complète	16.2 mois		
				Durée de réponse partielle	6.9 mois		
				Maladie stable	17 patients		
				Survie	6.5 mois		
				Survie à un an	28 %		
				Neutropénie	40 %		
				Anémie et thrombocytopénie	< 20 %		
				Oettle 2005 [10]	Phase III Randomisée Pemetrexed + Gemcitabine (n=283) vs Gemcitabine (n=282) N= 565	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> Gemcitabine 1 250 mg/m <sup>2</sup>	
Réponse globale	14.8 %	7.1%	0.004				
Survie globale	6.2 mois	6.3 mois	0.8477				
Survie sans progression médiane	3.9 mois	3.3 mois	0.1109				
Temps médian jusqu'à échec de traitement	3 mois	2.2 mois	0.2680				
Neutropénie grade 3-4	45.1%	12.8%	< 0.001				
Thrombocytopénie	17.9%	6.2%	< 0.001				
Anémie	13.9%	2.9%	< 0.001				
Fatigue	15 %	6.6 %	0.002				

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Carteni G, Manegold C, Garcia GM, Siena S, Zielinski CC, Amadori D, et al. Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. Lung Cancer 2008.](#)
2. [Simon GR, Verschraegen CF, Janne PA, Langer CJ, Dowlati A, Gadgeel SM, et al. Pemetrexed plus gemcitabine as first-line chemotherapy for patients with peritoneal mesothelioma: final report of a phase II trial. J Clin Oncol 2008; Jul 20;26 : 3567-72.](#)
3. [Janne PA, Wozniak AJ, Belani CP, Keohan ML, Ross HJ, Polikoff JA, Mintzer DM, Taylor L, Ashland J, Ye Z, Monberg MJ, Obasaju CK. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: outcomes of an expanded access program. Clin Lung Cancer. 2005; 7:40-6.](#)
4. [M. Karthaus, F. Frieler, N. Vasquez, K. Grader, N. Pfeil, A. Plahl, K. Tagizadeh, M. Trapp, D. Metzner Pemetrexed \(A\)/platinum for patients with advanced malignant peritoneal mesothelioma \(AbM\)--The Bielefeld experience. J Clin Oncol 2006; 24 \(18S, part II\):4151.](#)

5. [Carteni G, Manegold C, Garcia GM, Siena S, Zielinski CC, Amadori D, Liu Y, Blatter J, Visseren-Grul C, Stahel R. Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent \[Comment in: Lung Cancer. 2009 Nov;66\(2\):269-70. PMID: 19733416\]. Lung Cancer 2009;64\(2\):211-8.](#)
6. [Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2003; 21:2636-44.](#)
7. [Cripps C, Burnell M, Jolivet J, Batist G, Lofters W, Dancey J, Iglesias J, Fisher B, Eisenhauer EA. Phase II study of first-line LY231514 \(multi-targeted antifolate\) in patients with locally advanced or metastatic colorectal cancer: an NCIC Clinical Trials Group study. Ann Oncol. 1999; 10:1175-9.](#)
8. [John W, Picus J, Blanke CD, Clark JW, Schulman LN, Rowinsky EK, Thornton DE, Loehrer PJ. Activity of multitargeted antifolate \(pemetrexed disodium, LY231514\) in patients with advanced colorectal carcinoma: results from a phase II study. Cancer. 2000; 88:1807-13.](#)
9. [Miller KD, Picus J, Blanke C, John W, Clark J, Shulman LN, Thornton D, Rowinsky E, Loehrer PJ Phase II study of the multitargeted antifolate LY231514 \(ALIMTA, MTA, pemetrexed disodium\) in patients with advanced pancreatic cancer. Ann Oncol. 2000 ;11:101-3.](#)
10. [Oettle H, et al. A randomized phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. Ann Oncol 2005 ; 16: 1639-45](#)
11. [Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, Vasconcelles MJ, Keppler U, Manegold C, Burris H, Gatzemeier U, Blatter J, Symanowski JT, Rusthoven JJ. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2003; 21:1556-61.](#)

▶ AVASTIN® - BEVACIZUMAB	
Nom commercial	AVASTIN®
Dénomination commune internationale	<b>BEVACIZUMAB</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	ROCHE
Présentation	25 mg/ml, fl 4 ml et 16 ml
Date de publication	Juillet 2010

#### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Avastin® est indiqué, chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Instauration du bevacizumab seul quelle que soit la ligne de traitement (cette situation ne concerne pas le traitement de maintenance).
- Cancer du pancréas.
- Cancer colorectal en 1<sup>ère</sup> ligne en association au cetuximab.
- Cancer colorectal en 1<sup>ère</sup> ligne en association au panitumumab.

## ARGUMENTAIRE

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

**Instauration du bevacizumab seul quelle que soit la ligne de traitement (cette situation ne concerne pas le traitement de maintenance)**

Les données disponibles (dont l'essai ECOG E3200) n'ont pas démontré l'intérêt du bevacizumab en monothérapie dans le cancer colorectal métastatique. La survie sans progression, la survie médiane et la réponse globale sont significativement inférieures pour le bras bevacizumab seul [1].

L'utilisation du bevacizumab en monothérapie en dehors du traitement de maintien constitue une situation non acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat			
					Folfox-B	Folfox	B	p
Giantonio 2007 ECOG E3200 [1]	Phase III Seul ou en association avec FOLFOX-4 Patients prétraités N= 829	Bevacizumab 10 mg/kg	18.7 mois	Survie médiane	12.9 mois	10.8 mois	10.2 mois	0.0011
				Survie sans progression	7.3 mois	4.7 mois	2.7 mois	0.0001
				Réponse globale	22.7 %	8.6 %	3.3 %	0.0001

### Cancer du pancréas

Dans une étude de phase II, l'activité du bevacizumab dans le cancer du pancréas en association avec le gemcitabine et la cisplatine est modeste [2].

Deux études randomisées de phase III n'ont montré aucune efficacité en termes de survie globale [3-4].

L'étude [3] a comparé une association gemcitabine+erlotinib avec soit du bevacizumab, soit un placebo. 607 patients ont été inclus. Le taux de réponse n'est pas significativement augmenté par la triple association (13.1 % vs. 8.6 %, p=0.057). La survie sans progression est significativement augmentée mais reste modeste, passant de 3.6 à 4.6 mois (p=0.0002), et la médiane de survie n'est pas significativement différente (7.1 vs. 6 mois, p=0.21).

De plus, dans l'étude [5] il y a une augmentation de la toxicité dans le bras bevacizumab mais aucune augmentation ni du taux de réponse, ni du taux de stabilisation et aucun effet ni sur la survie sans progression, ni sur la survie globale.

Etant donné le risque et l'efficacité limitée du bevacizumab, cette situation est donc non acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
Ko 2008 [2]	Phase II En association N= 52	Gemcitabine : 1 000mg/m <sup>2</sup> Cisplatine : 20 mg/m <sup>2</sup> Bevacizumab : 10 mg/kg J1, J5 toutes les 4 semaines		Réponse non confirmée	19.2 %		
				Maladie stable	57.7 %		
				Diminution biomarqueur ≥ 50 %	57.1 %		
				Temps médian de progression	6.6 mois		
				Survie médiane	8.2 mois		
				Survie à un an	36 %		
				Evènements thrombo-emboliques	15.1 %		
				Hypertension	13.2 %		
				Saignements gastro-intestinaux	9.4 %		
Van Cutsem 2009 [3]	Phase III Randomisée Contrôlée contre placebo N= 607 Gemcitabine + Erlotinib + Placebo (GE-P, n=301) vs. GE+ Bevacizumab (GE-B, n=306)	Bevacizumab : 5 mg/kg  Erlotinib 100 mg  Gemcitabine : 1 000mg/m <sup>2</sup>	GE-P : 117 jours  GE-B : 203 jours		GE-P	GE-B	p
				Survie globale médiane	6 mois	7.1 mois	0.2087
				Survie sans progression médiane	3.6 mois	4.6 mois	0.002
				Réponse globale	8.6%	13.5%	0.0574
				Anémie	33%	27%	
				Thrombocytopénie	26%	30%	
				Neutropénie	26%	29%	
				Rash	44%	49%	
				Décès liés aux effets secondaires	6%	9%	
Kindler 2007 Abstract ASCO 2007 [4]	Phase III Randomisée Contrôlée contre placebo N= 602 Gemcitabine + Bevacizumab GB (N= 302) vs. Gemcitabine + Placebo GP (N= 300) 1 <sup>ère</sup> ligne	Gemcitabine : 1 000 mg/m <sup>2</sup> J1, J8, J15 Bevacizumab : 10 mg/kg J1 et J15 Toutes les 4 semaines	GB :11.3 mois . GP : 11.7 mois		GB	GP	
				Survie globale	5.7 mois	6mois	
				Survie sans échec	4.8 mois	4.3 mois	
				Réponse complète	1.9 %	3 %	
				Réponse partielle	11.2 %	8.3 %	
				Maladie stable	40.7 %	35.7 %	
				Neutropénie grade 3-4	33 %	30 %	
				Anémie grade 3-4	5 %	8 %	
				Thrombocytopénie grade 3-4	12 %	12 %	
				Hypertension	8 %	2 %	
				Saignements gastro-intestinaux	3 %	2 %	
Décès	224	212					
Kindler 2005 [5]	Phase II En association 1 <sup>ère</sup> ligne N= 52	Gemcitabine : 1 000 mg/m <sup>2</sup> J1, J8 et J15 Bevacizumab : 10 mg/kg J1 et J15 Toutes les 4 semaines		Réponse partielle	21 %		
				Maladie stable	46 %		
				Survie à 6 mois	77 %		
				Survie médiane	8.8 mois		
				Survie sans progression	5.4 mois		
				Hypertension	19 %		
				Thrombose	13 %		

### Cancer colorectal en 1<sup>ère</sup> ligne en association au cetuximab.

L'étude CAIRO2 [6] portant sur 755 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ont reçu une chimiothérapie par capecitabine, oxaliplatine et bevacizumab avec ou sans cetuximab.

La survie sans rechute a été significativement réduite dans le bras double thérapie ciblée. L'addition de cetuximab a augmenté significativement la toxicité cutanée et l'incidence de diarrhée de grade 3-4.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
					Bras A	Bras B	p
Tol 2008 CAIRO2 [6]	Phase III Randomisée 1 <sup>ère</sup> ligne Bevacizumab + oxaliplatine + capecitabine (bras A ; n=378) Bras A + cetuximab (bras B ; n=377) N= 755	Bevacizumab : 7.5 mg/kg Oxaliplatine : 130 mg/m <sup>2</sup> Capecitabine : 1 000 mg/m <sup>2</sup> Cetuximab : 400 mg/m <sup>2</sup> puis 250 mg/m <sup>2</sup>	23 mois				
				Arrêt de traitement lié à la toxicité	25.9%	29.6%	0.28
				Toxicité de grade 3-4	73.2%	81.7%	0.006
				Diarrhée	19.1%	26%	0.03
				Fatigue	13.1%	15%	0.46
				Hypertension	14.8%	9.3%	0.02
				Nausée	8.5%	6.3%	0.26
				Neuropathie sensorielle	10.4%	7.7%	0.20
				Syndrome main-pied	19.4%	18.6%	0.78
				Décès	193	214	
				Survie sans progression	10.7 mois	9.4 mois	0.01
				Réponse globale	50%	52.7%	0.49
				Survie globale	20.3 mois	19.4 mois	0.16
Mortalité à 60 jours	1.9%	2.7%	0.46				

### Cancer colorectal en 1<sup>ère</sup> ligne en association au panitumumab

L'étude PACCE conclut que l'addition de panitumumab à une association bevacizumab/oxaliplatine augmente la toxicité et diminue la survie sans progression. Cette utilisation constitue une situation non acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat			
				Bras A	Bras B	Bras C	Bras D
Hecht 2009 [7]	Phase III Randomisée 1 <sup>ère</sup> ligne Bevacizumab + 5-FU + acide folinique + oxaliplatine + (bras A, n= 410) vs. Bras A + panitumumab (bras B, n= 431) N= 823  Bevacizumab + 5-FU + acide folinique + irinotecan (bras C, n=115) vs. Bras C + panitumumab (bras D, n=115)						
			Réponse globale	48%	46%	40%	43%
			Réponse complète	<1%	0%	0%	0%
			Réponse partielle	47%	46%	40%	43%
			Maladie stable	33%	29%	37%	27%
			Maladie en progression	4%	7%	3%	13%
			Survie sans progression	11.4 mois	10 mois	11.7 mois	10.1 mois
			Survie globale	24.5 mois	19.4 mois	20.5 mois	20.7 mois
			Décès	31%		19%	
			Mortalité à 60 jours	2.9% dans bras B et D 1.6% dans bras A et C			
			Décès lié au panitumumab	5 patients		2 patients	
			Toxicité cutanée	30%	95%	26%	95%
			Diarrhée	66%	74%	79%	83%
			Nausée / vomissement	75%	71%	74%	79%
			Infection	48%	57%	37%	58%
Neutropénie	43%	36%	33%	34%			
Embolie pulmonaire	4%	7%	5%	12%			

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Giantonio BJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin \(FOLFOX4\) for previously treated metastatic colorectal cancer : results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007 Par 20;25 \(12\):1539-44](#)
2. [Ko AH, Dito E, Schillinger B, Venook AP, Xu Z, Bergsland EK, et al. A phase II study evaluating bevacizumab in combination with fixed-dose rate gemcitabine and low-dose cisplatin for metastatic pancreatic cancer: is an anti-VEGF strategy still applicable? Invest New Drugs 2008; 26 : 463-71.](#)
3. [Van Cutsem E, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2009; 27 \(13\): 2231-37](#)
4. [Kindler HL, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine \(G\) plus bevacizumab \(B\) versus gemcitabine plus placebo \(P\) in patients \(pts\) with advanced pancreatic cancer \(PC\): A preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B \(CALGB. Abstract - No. 4508 2007 ASCO Annual Meeting](#)
5. [Kindler HL, Friberg G, Singh DA, Locker G, Nattam S, Kozloff M, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2005; 23 : 8033-40.](#)
6. [Tol J, et al. Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med Feb 2009 360: 563-572](#)
7. [Hecht JR, et al. A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer. Journal of Clinical Oncology, Vol 27, No 5 \(February 10\), 2009: pp. 672-680](#)

▶ ERBITUX® - CETUXIMAB	
Nom commercial	ERBITUX®
Dénomination commune internationale	<b>CETUXIMAB</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	MERCK SERENO
Présentation	fl 5 mg/ml 20 ml et 100 ml
Date de publication	Juillet 2010

#### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Erbitux® est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur de facteur de croissance épidermique (EGFR) :
  - en association avec une chimiothérapie,
  - en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancer colorectal en 1<sup>ère</sup> ligne en association au bevacizumab.
- Cancer du pancréas en association à la gemcitabine.

## ARGUMENTAIRE

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

#### Cancer colorectal en 1<sup>ère</sup> ligne en association au bevacizumab

L'étude CAIRO2 [1] a porté sur 755 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ont reçu une chimiothérapie par capecitabine, oxaliplatine et bevacizumab avec ou sans cetuximab.

La survie sans rechute a été significativement réduite dans le bras double thérapie ciblée. L'addition de cetuximab a augmenté significativement la toxicité cutanée et l'incidence de diarrhée de grade 3-4.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
					Bras A	Bras B	P
Tol 2008 CAIRO2 [1]	Phase III Randomisée 1 <sup>ère</sup> ligne Bevacizumab + oxaliplatine + capecitabine (bras A ; n=378) Bras A + cetuximab (bras B ; n=377) N= 755	Bevacizumab : 7.5 mg/kg Oxaliplatine : 130 mg/m <sup>2</sup> Capecitabine : 1 000 mg/m <sup>2</sup> Cetuximab : 400 mg/m <sup>2</sup> puis 250 mg/m <sup>2</sup>	23 mois	Arrêt de traitement lié à la toxicité	25.9%	29.6%	0.28
				Toxicité de grade 3-4	73.2%	81.7%	0.006
				Diarrhée	19.1%	26%	0.03
				Fatigue	13.1%	15%	0.46
				Hypertension	14.8%	9.3%	0.02
				Nausée	8.5%	6.3%	0.26
				Neuropathie sensorielle	10.4%	7.7%	0.20
				Syndrome main-pied	19.4%	18.6%	0.78
				Décès	193	214	
				Survie sans progression	10.7 mois	9.4 mois	0.01
				Réponse globale	50%	52.7%	0.49
				Survie globale	20.3 mois	19.4 mois	0.16
				Mortalité à 60 jours	1.9%	2.7%	0.46

#### Cancer du pancréas en association à la gemcitabine

Le cetuximab a été testé dans une phase III dans le cancer du pancréas sans amélioration de l'activité par rapport au bras comparateur et avec une majoration de la toxicité [2].

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
Philip 2007 Abstract ASCO SWOG S0205 [2]	Phase III Randomisée Gemcitabine vs. Gemcitabine+ cetuximab  N= 766	Cetuximab : 400 mg/m <sup>2</sup> puis 250 mg/m <sup>2</sup>  Gemcitabine : 1 000 mg/m <sup>2</sup>			<b>G</b>	<b>G + C</b>
				Survie	<b>6 mois</b>	<b>6.5 mois</b>
				Survie sans progression	<b>3 mois</b>	<b>3.5 mois</b>
				Réponse	<b>14 %</b>	<b>12 %</b>
				Toxicité grade 4	<b>11 %</b>	<b>14 %</b>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Tol J, et al. Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med Feb 2009 360: 563-572](#)
2. [Philip PA, et al. Phase III study of gemcitabine \[G\] plus cetuximab \[C\] versus gemcitabine in patients \[pts\] with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma \[PC\]: SWOG S0205 study. Abstract - No. LBA4509 2007 ASCO Annual Meeting](#)

▶ HERCEPTIN® - TRASTUZUMAB	
Nom commercial	HERCEPTIN®
Dénomination commune internationale	<b>TRASTUZUMAB</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	ROCHE
Présentation	fl. 150 mg sol. à diluer pour perf.
Date de publication	Juillet 2010

#### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Herceptin est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction oesogastrique, avec surexpression tumorale de HER2, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine chez les patients n'ayant pas été précédemment traité pour leur maladie métastatique.

Herceptin doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 déterminée par une méthode précise et validée, définie par IHC2+ confirmé par un résultat FISH+, ou par IHC3+.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ LIPIOCIS® - ESTERS AG IODES	
Nom commercial	LIPIOCIS®
Dénomination commune internationale	<b>ESTERS AG IODES</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	CIS BIO INTERNATIONAL
Présentation	fl. 2 ml
Date de publication	Juillet 2010

#### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Traitement des hépatocarcinomes avec thrombose de la veine porte, non résécables et non transplantables.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ PHOTOBARR® - PORFIMER SODIUM	
Nom commercial	PHOTOBARR®
Dénomination commune internationale	<b>PORFIMER SODIUM</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	AXCAN PHARMA
Présentation	15 mg et 75 mg, poudre pour solution injectable
Date de publication	Juillet 2010

#### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- La thérapie photodynamique avec ce médicament est indiquée dans l'ablation de la dysplasie de haut grade chez les patients présentant un endobrachyoesophage ou œsophage de Barrett associé.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ PHOTOFRIN® - PORFIMER SODIUM	
Nom commercial	PHOTOFRIN®
Dénomination commune internationale	<b>PORFIMER SODIUM</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	AXCAN PHARMA
Présentation	15 mg et 75 mg, poudre pour solution injectable
Date de publication	Juillet 2010

#### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Traitement des rechutes du cancer de l'œsophage ayant fait l'objet d'un traitement loco-régional antérieur.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ TAXOTERE® - DOCETAXEL	
Nom commercial	TAXOTERE®
Dénomination commune internationale	<b>DOCETAXEL</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	SANOFI - AVENTIS
Présentation	20 mg/2 ml et 80 mg/8 ml
Date de publication	Juillet 2010

#### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Taxotere® (docetaxel), en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction oesogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Adénocarcinome métastatique de l'œsophage chez des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique en association avec le 5-FU et le cisplatine.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ARGUMENTAIRE

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

#### Adénocarcinome métastatique de l'œsophage chez des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique en association avec le 5-FU et le cisplatine

Le protocole TCF ou DCF associant docetaxel, cisplatine et 5-fluorouracile montre une activité supérieure à l'association cisplatine/5FU chez des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour un adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne.

Il n'y a pas d'argument pour penser que les adénocarcinomes de l'œsophage soient biologiquement différents des adénocarcinomes de la jonction œsogastrique ; l'anatomopathologie, l'épidémiologie, l'histoire naturelle et la sensibilité à la chimiothérapie étant comparables.

L'utilisation du docetaxel paraît donc licite si nécessaire dans cette localisation orpheline. Il faut être toutefois conscient de l'incidence élevée de toxicité grade 3-4 avec ce protocole.

Dans l'étude de phase III présentée oralement à l'ASCO 2005 [5], le protocole TCF ou DCF était responsable de 20 % de diarrhées de grade 3-4, 21 % de mucite et 11,7 % de neutropénies fébriles. L'équipe de soins doit donc être entraînée à la prise en charge des neutropénies fébriles et les patients bien informés de la conduite à tenir devant l'apparition d'une fièvre.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
					DCF	CF	p
Ajani 2007 [1]	Phase III Randomisée En association Docetaxel + cisplatine + 5- FU (DCF, n=221) vs. Cisplatine + 5-FU (CF, n=224) N= 445  Cancer gastrique et oesophage	DCF : Docetaxel : 75 mg/m <sup>2</sup> Cisplatine : 75 mg/m <sup>2</sup> Fluorouracile: 750 mg/m <sup>2</sup>  CF: Cisplatine: 100 mg/m <sup>2</sup> Fluorouracile: 1 000 mg/m <sup>2</sup>					
				Temps jusqu'à aggravation KPS	6.1 mois	4.8 mois	0.009
				Probabilité patients à un an n'ayant pas d'aggravation KPS	33.1 %	15.8 %	Non dispo
				Temps jusqu'à perte de poids de 5 %	5.8 mois	4.4 mois	0.078
				Probabilité patients à un an n'ayant pas perte de poids de 5 %	40.6 %	25.3 %	Non dispo
				Temps jusqu'à diminution de l'appétit	7.5 mois	6.2 mois	0.114
				Probabilité patients à un an sans diminution de l'appétit	40.9 %	28.8 %	Non dipo
				Survie sans douleur	10.3 mois	9.5 mois	NS
Van Cutsem 2006 [2]	Phase III Randomisée 1 <sup>ère</sup> ligne Cancer gastrique avancé N= 445 Docetaxel + Cisplatine + 5- FU (DCF, n= 221) vs. Cisplatine + 5- FU (CF, n= 224)	Docetaxel : 75 mg/m <sup>2</sup>  Cisplatine : 75 mg/m <sup>2</sup> ou 100 mg/m <sup>2</sup>  5-FU : 1 000 mg/m <sup>2</sup>					
				Taux de réponse globale	37%	25%	0.01
				Temps jusqu'à progression	5.6 mois	3.7 mois	< 0.001
				Survie globale médiane	9.2 mois	8.2 mois	0.02
				Survie à un an	40%	32%	Non dispo
				Survie à 2 ans	18%	9%	Non dispo
				Toxicité grade 3- 4	69%	59%	Non dispo
				Neutropénie	82%	57%	Non dispo
				Diarrhée	19%	8%	Non dispo
				Léthargie	19%	14%	Non dispo

Lorenzen 2007 [3]	Phase II En association N= 60  Etude réduction de dose	Docetaxel : 40 mg/m <sup>2</sup> Cisplatine : 40 mg/m <sup>2</sup> Acide folinique: 200 mg/m <sup>2</sup> 5-FU: 2 000 mg/m <sup>2</sup>		Réponse globale	47 %		
				Résection complète	87 %		
				Temps de progression médian	9.4 mois		
				Survie globale	17.9 mois		
				Neutropénie grade 3-4	22 %		
				Neutropénie fébrile	5 %		
				Diarrhée	20 %		
				Léthargie	18 %		
Chiarion-Sileni 2007 [4]	Phase II En association suivi par radiothérapie N= 37	Docetaxel : 60 mg/m <sup>2</sup> Cisplatine : 75 mg/m <sup>2</sup> 5-FU: 750 mg/m <sup>2</sup>		Réponse clinique apres chimiothérapie	49 %		
				Réponse complète	11 %		
				Survie médiane	10.8 mois		
				Survie à 1 an	35.1 %		
				Survie à 2 ans	18.9 %		
				Neutropénie grade 3-4	32 %		
				Anémie grade 3-4	11 %		
Diarrhée	6 %						
Moiseyenko Abstract ASCO 2005 [5]	Phase III Randomisée Docetaxel + Cisplatine + 5-FU (TCF ; n=227) vs. Cisplatine + 5-FU (CF ; n=230) N= 457	TCF : Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> ; Cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup> ; 5-FU 750 mg/m <sup>2</sup>  CF: Cisplatine 100 mg/m <sup>2</sup> ; 5-FU 1 000 mg/m <sup>2</sup>	23 mois		TCF	CF	p
				Temps jusqu'à progression	5.6 mois	3.7 mois	0.0004
				Survie globale	Plus longue		0.0201
				Survie à 2 ans	18 %	9 %	
				Réponse globale	37 %	25 %	0.0106
				Maladie en progression	17 %	31 %	
				Evènements indésirables grade 3-4	81 %	75 %	
				Diarrhée grade 3- 4	20 %	8 %	
				Stomatites grade 3-4	21 %	27 %	
				Mortalité à 60 jours	7 %	9 %	

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. J Clin Oncol 2007; 25 : 3205-9.](#)
2. [Van Cutsem E, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 study group. J Clin Oncol. 2006 Nov 1;24\(31\): 4991-7.](#)
3. [Lorenzen S, Hentrich M, Haberl C, Heinemann V, Schuster T, Seroneit T, et al. Split-dose docetaxel, cisplatin and leucovorin/fluorouracil as first-line therapy in advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: results of a phase II trial. Ann Oncol 2007; 18 : 1673-9.](#)

4. [Chiarion-Sileni V, Corti L, Ruol A, Innocente R, Boso C, Del BP, et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin and fluorouracil followed by carboplatin and radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. Br J Cancer 2007; 96 : 432-8.](#)
5. [Moiseyenko M, Ajani JA, Tjulandin SA, Majlis A, Constenla M, Boni C, Anelli A, Yver AJ, Van Cutsem E, on behalf of the TAX 325 Study Group. Final results of a randomized controlled phase III trial \(TAX 325\) comparing docetaxel combined with cisplatin and 5-fluorouracil to cisplatin and 5-fluorouracil in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. J Clin Oncol 2005; 23 \(16S\) Part I: 4002](#)

▶ TOMUDEX® - RALTITREXED	
Nom commercial	TOMUDEX®
Dénomination commune internationale	<b>RALTITREXED</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	HOSPIRA
Présentation	fl 2 mg
Date de publication	Juillet 2010

#### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez des malades n'ayant pas reçu de fluoropyrimidine dans cette situation.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez des malades ayant une contre-indication ou une intolérance aux fluoropyrimidines.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancer colorectal en situation adjuvante.

## ARGUMENTAIRE

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

#### Traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez des malades ayant une contre-indication ou une intolérance aux fluoropyrimidines

Le raltitrexed n'a pas démontré son intérêt et sa supériorité par rapport au 5FU et apparaît même moins efficace que le schéma LV5FU2 [2-3].

Il a une toxicité plus importante, en particulier en cas d'insuffisance rénale, il ne peut donc se substituer au 5FU, mais par contre il peut-être intéressant seul [3] ou en combinaison avec l'oxaliplatine (protocole Tomox) chez les patients ayant une contre-indication au 5FU ou ayant présenté une toxicité majeure aux fluoropyrimidines, en particulier insuffisance coronarienne ou déficit en DPD.

En effet, cette combinaison Tomox est faisable et a donné dans un essai de phase II, 54 % de réponse objective [1], mais aussi 2 décès possiblement toxiques.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat				
Seitz 2002 [1]	Phase II En association Patients non prétraités N= 71	Raltitrexed : 3 mg/m <sup>2</sup>  Oxaliplatine : 130 mg/m <sup>2</sup>		Réponse globale	54 %				
				Durée de réponse	8.5 mois				
				Survie sans progression	6.2 mois				
				Survie globale	14.6 mois				
				Neutropénie grade 3-4	30 %				
				Asthénie grade 3-4	11 %				
				Diarrhée grade 3-4	17 %				
				Nausée grade 3-4	13 %				
				Vomissement grade 3-4	13 %				
				Décès lié au traitement	2 patients : toxicité hématologique et gastro-intestinale				
Maughan 2002 [2]	Phase III Randomisée A : Acide folinique + 5-FU (n=303) B : 5-FU (n=301) C : Raltitrexed (n=301)  N= 905	A: Acide folinique 200 mg/m <sup>2</sup> ; 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup>  B : 5-FU 300 mg/m <sup>2</sup>  C : Raltitrexed 3mg/m <sup>2</sup>			A	B	C	p	
				Survie médiane	294 j	302 j	266 j		
				Survie globale Hazard Ratio	A vs. B : 0.88			0.17	
					A vs. C : 0.99			0.94	
				Décès (toxicité hémato et gastro)	1	2	18		
Ducreux 2006 [3]	Randomisée A : low dose Acide folinique + 5-FU B : 5-FU C : Raltitrexed D : Standard Acide folinique + 5-FU  N= 294	A : acide folinique 20mg/m <sup>2</sup> ; 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> puis 600 mg/m <sup>2</sup>  B : 5-FU 2.6 g/m <sup>2</sup>  C : raltitrexed 3mg/m <sup>2</sup>  D : standard			A	B	C	D	p
				Réponse	21 %	22 %	10 %	28 %	0.04
				Neutropénie grade 3-4	4 %	11 %	14 %	3 %	0.028
				Au moins une toxicité grade 3-4	25 %	38 %	47 %	27	0.016
				Décès lié au traitement			2		

## ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

### Cancer colorectal en situation adjuvante

Un essai de phase III incluant 952 patients dans le bras raltitrexed a dû être fermé pour cause de toxicité liée au produit [5].

L'analyse des résultats montre une toxicité et une mortalité à 60 jours plus importantes dans le bras raltitrexed comparé au bras de référence (5-FU + Acide folinique). Cette situation est donc non acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
Popov 2008 [5]	Phase III Randomisée N= 1921  5-FU + Acide folinique (n= 969) vs. Raltitrexed (n=952)				5-FU + AF	Raltitrexed
				Décès lié au traitement		1.9 %
				Toxicité	8.5 %	13.2 %
				Mortalité à 60 jours	7 %	9 %

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Seitz JF, Bennouna J, Paillot B, Gamelin E, Francois E, Conroy T, et al. Multicenter non-randomized study of raltitrexed \(Tomudex\) and oxaliplatin in non-pretreated metastatic colorectal cancer patients. Ann Oncol. 2002 ;13:1072-9.](#)
2. [Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle C, Seymour MT, Cohen D, Hopwood P, Johnston C, Stephens RJ; British MRC Colorectal Cancer Working Party. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 2002 ;359:1555-63.](#)
3. [Ducreux M, Bouché O, Pignon JP, Mousseau M, Raoul JL, Cassan P et al. Randomised Trial Comparing Three Different Schedules of Infusional 5FU and Raltitrexed Alone as First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. Final Results of the Federation Francophone de Cancerologie Digestive \(FFCD\) 9601 Trial. Oncology 2006 ;70:222-30.](#)
4. [Kohne CH, Thuss-Patience P, Friedrich M, Daniel PT, Kretzschmar A, Benter T, et al. Raltitrexed \(Tomudex\): an alternative drug for patients with colorectal cancer and 5-fluorouracil associated cardiotoxicity. Br J Cancer 1998;77:973-7.](#)
5. [Popov I, et al. Raltitrexed \(Tomudex\) versus standard leucovorin-modulated bolus 5-fluorouracil : results from randomised phase III Pan-European Trial in Adjuvant Colon Cancer 01 \(PETACC-1\). Eur J Cancer. 2008 Oct; 44 \(15\): 2204-11](#)

▶ VECTIBIX® - PANITUMUMAB	
Nom commercial	VECTIBIX®
Dénomination commune internationale	<b>PANITUMUMAB</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	AMGEN
Présentation	20 mg/ml sol à diluer pour perf
Date de publication	Juillet 2010

#### ■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Vectibix® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté (type sauvage), après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotecan.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancer colorectal en 1<sup>ère</sup> ligne en association au bevacizumab.

## ARGUMENTAIRE

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

##### Cancer colorectal en 1<sup>ère</sup> ligne en association au bevacizumab

L'étude PACCE conclut que l'addition de panitumumab à une association bevacizumab/oxaliplatine augmente la toxicité et diminue la survie sans progression. Cette utilisation constitue une situation non acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat			
				Bras A	Bras B	Bras C	Bras D
Hecht 2009 [1]	Phase III Randomisée 1 <sup>ère</sup> ligne Bevacizumab + 5-FU + acide folinique + oxaliplatine + (bras A, n= 410) vs. Bras A + panitumumab (bras B, n= 431) N= 823  Bevacizumab + 5-FU + acide folinique + irinotecan (bras C, n=115) vs. Bras C + panitumumab (bras D, n=115)		Réponse globale	48%	46%	40%	43%
			Réponse complète	<1%	0%	0%	0%
			Réponse partielle	47%	46%	40%	43%
			Maladie stable	33%	29%	37%	27%
			Maladie en progression	4%	7%	3%	13%
			Survie sans progression	11.4 mois	10 mois	11.7 mois	10.1 mois
			Survie globale	24.5 mois	19.4 mois	20.5 mois	20.7 mois
			Décès	31%		19%	
			Mortalité à 60 jours	2.9% dans bras B et D 1.6% dans bras A et C			
			Décès lié au panitumumab	5 patients		2 patients	
			Toxicité cutanée	30%	95%	26%	95%
			Diarrhée	66%	74%	79%	83%
			Nausée / vomissement	75%	71%	74%	79%
			Infection	48%	57%	37%	58%
			Neutropénie	43%	36%	33%	34%
Embolie pulmonaire	4%	7%	5%	12%			

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Hecht JR, et al. A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer. \*Journal of Clinical Oncology\*, Vol 27, No 5 \(February 10\), 2009: pp. 672-680](#)

# ANNEXE

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

ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 24 mars 2010

**Traitement adjuvant après résection d'un cancer colorectal de stade II ou III**

L'essai AVANT, phase III internationale testant le bevacizumab avec des protocoles de type XELOX et FOLFOX en adjuvant après résection d'un cancer du côlon, avait été temporairement fermé aux inclusions après analyse de la mortalité à 60 jours [1].

Bien que les autorités françaises aient autorisé la reprise de l'essai AVANT, les données de tolérance, ajoutées à l'inconnue sur le gain éventuel d'efficacité, ne permettent pas la prescription de bevacizumab en adjuvant en dehors d'une étude de recherche clinique.

De plus, dans une étude de phase III présentée à l'ASCO en 2009 [2-3], l'ajout de bevacizumab à un régime de type FOLFOX n'améliore pas de manière significative la survie sans maladie à 3 ans.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
Wolmark Abstract ASCO 2009 NSABP C-08 [2]	Phase III Randomisée Traitement adjuvant du cancer du colon stade II-III FOLFOX +/- bevacizumab N= 1338 pts dans le bras bevacizumab N= 1334 pts dans le bras FOLFOX	Oxaliplatine : 85 mg/m <sup>2</sup>	36 mois		FOLFOX	FOLFOX + beva	p
		Acide folinique : 400 mg/m <sup>2</sup>		Survie sans maladie à 3 ans	75.4%	77.4%	0.15
Allegra 2009 NSABP C-08 [3]	Phase III Randomisée Traitement adjuvant cancer du colon stade II-III FOLFOX +/- bevacizumab N= 2710 patients	Bevacizumab : 5 mg/kg			FOLFOX	FOLFOX + beva	
				Toxicité grade 3-4	15.2%	15%	
				Taux de mortalité à 6 mois	0.96%	0.90%	
				Hypertension	1.8%	12%	
				Douleur	6.3%	11.1%	
				Protéinurie	0.8%	2.7%	
Thrombocytopénie	3.4%	1.4%					

**Cancer hépatocellulaire**

Deux études de phase II en monothérapie et en association mettent en évidence une activité du bevacizumab dans les cancers hépatocellulaires. Le petit nombre de patients, l'insuffisance de l'évaluation de la toxicité ainsi que les biais de sélection liés aux phases II laissent penser que cette utilisation relève des essais thérapeutiques.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Siegel 2008 [4]	Phase II Monothérapie N= 46	Bevacizumab 5mg/kg (N=12) ou 10mg/kg (N=34)		Réponse objective	13 %
				Sans progression à 6 mois	65 %
				Survie sans progression	6.9 mois
				Survie globale à un an	53 %
				Survie globale à 2 ans	28 %
				Survie globale à 3 ans	23 %
				Hypertension grade 3-4	15 %
				Thrombose grade 3-4	6 %
				Hémorragies	11 %
Zhu 2006 [5]	Phase II En association N= 33	Bevacizumab 10 mg/kg Gemcitabine 1 000 mg/m <sup>2</sup> Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup>		Réponse objective	20 %
				Maladie stable	27 %
				Survie globale	9.6 mois
				Survie sans progression	5.3 mois
				Survie sans progression à 3 mois	70 %
				Survie sans progression à 6 mois	48 %
				Toxicités grade 3- 4	Leucopénie, neutopénie, hypertension
Hsu 2010 [6]	Phase II Cancer hépatocellulaire avancé en 1 <sup>ère</sup> ligne En association bevacizumab + capecitabine N= 45	Bevacizumab : 7.5 mg/kg Capecitabine : 800 mg/m <sup>2</sup>		Réponse globale	9%
				Survie sans progression	2.7 mois
				Survie globale	5.9 mois
				Diarrhée	4%
				Nausée	2%
				Syndrome main- pied	9%
				Saignements gastro-intestinaux	9%

Thomas 2009 [7]	Phase II Cancer hépatocellulaire avancé En association bevacizumab + erlotinib N= 40	Bevacizumab : 10 mg/kg Erlotinib : 150mg	Survie sans progression à 16 semaines	<b>62.5%</b>
			Réponse partielle	<b>10 pts</b>
			Réponse globale	<b>25%</b>
			Survie sans progression médiane	<b>39 semaines</b> IC95% [26-45 semaines]
			Survie globale médiane	<b>68 semaines</b> IC95% [48-78 semaines]
			Fatigue	<b>20%</b>
			Hypertension	<b>15%</b>
			Diarrhée	<b>10%</b>
			Saignements gastro-intestinaux	<b>12.5%</b>
			Thrombocytopénie	<b>2.5%</b>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al.: Initial safety report of NSABP C-08, a randomized phase III study of modified 5-fluorouracil \(5-FU\)/leucovorin \(LCV\) and oxaliplatin \(OX\) \(mFOLFOX6\) with or without bevacizumab \(bev\) in the adjuvant treatment of patients with stage II/III colon cancer. \[Abstract\] J Clin Oncol 26 \(Suppl 15\): A-4006, 2008.](#)
2. Wolmark N, et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. J Clin Oncol 2009; 27 (18s): ASCO 2009; abstract No LBA4.
3. Allegra CJ, et al. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. J Clin Oncol 2009; 27 (20): 3385-90.
4. [Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2008; Jun 20;26 : 2992-8.](#)
5. [Zhu AX, Blaszczak LS, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Horgan K, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2006; Apr 20;24 : 1898-903.](#)
6. Hsu CH, Yang TS, Hsu C, Toh HC, Epstein RJ, Hsiao LT, Chen PJ, Lin ZZ, Chao TY, Cheng AL. Efficacy and tolerability of bevacizumab plus capecitabine as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Br J Cancer 2010.
7. Thomas MB, Morris JS, Chadha R, Iwasaki M, Kaur H, Lin E, Kaseb A, Glover K, Davila M, Abbruzzese J. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma [Comment in: J Clin Oncol. 2009 Feb 20;27(6):833-5. PMID: 19139428;Erratum in: J Clin Oncol. 2009 Jul 1;27(19):3263. Lin, Elinor [corrected to Lin, E]]. J Clin Oncol 2009;27(6):843-50.

### Traitement de l'hépatocarcinome non résécable et non transplantable ne pouvant bénéficier d'un traitement local (alcoolisation, radiofréquence...) et sans thrombose de la veine porte

Une étude randomisée portant sur 142 patients porteurs de tumeurs non résécables montre une équivalence d'efficacité avec la chimioembolisation, mais avec une meilleure tolérance [1].

Les résultats n'étaient pas favorables (médiane de survie de 2 mois) pour les patients dont les facteurs pronostiques, selon les critères du CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) étaient supérieurs à 2 [2].

Toutefois, les résultats de l'enquête de pharmacovigilance menée par l'AFSSAPS en 2003-2005 ont montré que le taux d'incidence des pneumopathies après administration de Lipiocis® était plus élevé (2 %) que celui initialement observé dans les essais cliniques (0,5 %). L'évolution de ces pneumopathies s'est révélée fatale dans plus de la moitié des cas.

### Traitement adjuvant de l'hépatocarcinome, après chirurgie

Deux essais ont étudiés le Lipiocis® adjuvant après résection hépatique :

- Une phase II avec 28 patients dont 7 avec cirrhose et la moitié avec une chirurgie hépatique majeure qui conclut à une survie sans progression de 28 mois et à une survie à 3 ans de 86 % et de 65 % à 5 ans [3].
- Une étude rétrospective sur 38 patients avec comparaison à une série historique appariée qui suggère un avantage de survie globale à 3 ans en faveur des patients traités par Lipiocis® [4].

L'injection intra-artérielle de Lipiocis® a été testée dans un essai randomisé comportant 43 patients, 21 dans le groupe Lipiocis® et 22 dans le groupe surveillance [5]. Avec un suivi médian de 34 mois, le taux de récurrence a été de 26,5 % dans le groupe Lipiocis® versus 59 % dans le groupe contrôle (p = 0,04).

Il y a eu également un bénéfice de survie à 3 ans (p = 0,039), mais le faible nombre de patients dans cette étude mérite que celle-ci soit confirmée par un second essai randomisé avant que ce traitement puisse être conseillé.

L'ensemble de ces données doit être confirmé avec d'autres études cliniques et la place du Lipiocis® doit être confirmée dans le schéma thérapeutique.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of 131I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 1997 ;26:1156-61.](#)
2. [Borbath I, Lhommel R, Bittich L, Goffette P, Annet L, Van Beers BE, et al: 131I-labelled-iodized oil for palliative treatment of hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17: 905-10](#)
3. [Partensky C, Sassolas G, Henry L, Palliard, Maddern GJ: Intraarterial iodine 131-labeled lipiodol as adjuvant therapy after curative resection for hepatocellular carcinoma: a phase II clinical study. Arch Surg 2000; 135: 1298-300](#)
4. [Boucher E, Corbinas S, Rolland Y, Bourguet P, Guyader D, Boudjema K, et al. Adjuvant intra-arterial](#)

[injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2003 ;38:1237-41.](#)

5. [Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. Lancet. 1999;353 : 797-801.](#)
6. [Brans B, De Winter F, Defreyne L, Troisi R, Vanlangenhove P, Van Vlierberghe H, et al. The anti-tumoral activity of neoadjuvant intra-arterial 131I-lipiodol treatment for hepatocellular carcinoma: a pilot study. Cancer Biother Radiopharm. 2001;16:333-8.](#)

### **Cholangiocarcinomes extra hépatiques avancés inopérables (stades III ou IV) de Bismuth sans métastases extra hépatiques décelables**

La thérapie photodynamique (PDT) a été testée, en combinaison au drainage biliaire, dans les cholangiocarcinomes extra hépatiques avancés inopérables (stades III ou IV) de Bismuth sans métastases extra hépatiques décelables. Cette technique paraît peu diffusée en France.

Une seule étude randomisée est disponible [1]: elle porte sur 39 patients Bismuth stade II-IV sans stent antérieur (20 dans le groupe PDT + drainage et 19 dans le groupe drainage seul). Les patients traités par PDT ont reçu 2 mg/kg IV d'un photosensibilisant, le porfimère sodique (Photofrin®) 2 jours avant une photoactivation endoluminale à la dose de 180 J/cm<sup>3</sup>.

Une deuxième séance a été effectuée dans les 3 mois suivants en cas de réponse insuffisante. La médiane de survie a été significativement supérieure dans le groupe PDT (493 jours versus 98 jours,  $p < 0,0001$ ). Plusieurs scores de qualité de vie ont été améliorés significativement, dont la qualité de vie globale, la fatigue, l'apparition d'un ictère ou d'une perte de poids.

Ces résultats sont partiellement confirmés par une étude rétrospective [2] portant sur 47 patients et plusieurs études prospectives de phase II portant sur une vingtaine de patients [3-4-5].

Cependant des données complémentaires sont nécessaires pour évaluer le rapport bénéfice/risque.

### **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. [Ortner ME, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. Gastroenterology. 2003 Nov;125\(5\):1355-63.](#)
2. [Cheon YK, et al. Comparaison of survival of advanced hilar cholangiocarcinoma after biliary drainage alone versus photodynamic therapy with external drainage. Korean J Gastroenterol. 2004 Nov;44 \(5\):280-7.](#)
3. [Witzigmann H et al. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection. et al. Ann Surg. 2006 Aug; 244 \(2\):230-9.](#)
4. [Shim CS et al. Prospective study of the effectiveness of percutaneous transhepatic photodynamic therapy for advanced bile duct cancer and the role of intraductal ultrasonography in response assessment. Endoscopy. 2005 May; 37\(5\):425-33.](#)
5. [Zoepl T, et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. Am J Gastroenterol. 2005 Nov; 100\(11\):2426-30.](#)

## ▶ TAXOTERE® - DOCETAXEL

### Cancer du pancréas localement avancé ou métastatique

Dans une étude de phase II en monothérapie portant sur 40 patients, le docetaxel a montré une activité très modeste (6 réponses partielles, 15 en stabilité) [1].

Les deux autres études de phase II sont conduites en association avec un produit de référence, la gemcitabine, avec un rapport activité/toxicité peu favorable [2-3].

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Brell 2009 [4]	Phase II Cancer du pancréas avancé En 2 <sup>ème</sup> ligne Echec gemcitabine En association Gefitinib + docetaxel N= 41	Docetaxel : 75 mg/m <sup>2</sup> réduit à 60 mg/m <sup>2</sup>  Gefitinib : 250 mg		Réponse partielle	1 pt
				Maladie stable	19 pts
				Temps jusqu'à progression	1.8 mois
				Survie médiane	4.5 mois IC95% [2.9-5.7]
				Neutropénie fébrile	27%
				Fatigue	7%
				Nausées	7%
				Diarrhées	5%

### Carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé ou métastatique

Dans une étude de phase II en monothérapie [5], les données d'activité étaient très modestes chez des patients chimio-naïfs et prétraités (survie globale médiane : 3,4 mois).

Les autres phases II en combinaison avec la vinorelbine, concernant une population très hétérogène [6] ou cisplatine [7] ou irinotecan ou capecitabine méritent confirmation par des phases III.

La variabilité en termes des patients inclus et des protocoles étudiés ne permet pas une évaluation correcte du rapport bénéfice/risque.

### Cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique

Deux études de phase II en monothérapie [8] ont montré une activité modeste comparée à celle suggérée dans les études de phase II utilisant la gemcitabine dans la même pathologie [9].

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rougier P, Adenis A, Ducreux M, de Forni M, Bonnetterre J, Dembak M, Clouet P, Lebecq A, Baille P, Lefresne-Soulas F, Blanc C, Armand JP. A phase II study: docetaxel as first-line chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1016-25.
2. Ryan DP, Kulke MH, Fuchs CS, Grossbard ML, Grossman SR, Morgan JA, Earle CC, Shivdasani R, Kim H, Mayer RJ, Clark JW. A Phase II study of gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic pancreatic carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 97-103.
3. Schneider BP, Ganjoo KN, Seitz DE, Picus J, Fata F, Stoner C, Calley C, Loehrer PJ. Phase II study of gemcitabine plus docetaxel in advanced pancreatic cancer: a Hoosier Oncology Group study. *Oncology* 2003; 65: 218-23.
4. Brell JM, et al. Phase II study of docetaxel and gefitinib as second-line therapy in gemcitabine pretreated patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology*. 2009;76(4):270-4.

5. [Heath EI, Urba S, Marshall J, Piantadosi S, Forastiere AA. Phase II trial of docetaxel chemotherapy in patients with incurable adenocarcinoma of the esophagus. Invest New Drugs. 2002 ;20:95-9.](#)
6. [Airoldi M, Cortesina G, Giordano C, Pedani F, Bumma C, Gabriele P. Docetaxel and vinorelbine: an effective regimen in recurrent squamous cell esophageal carcinoma. Med Oncol 2003; 20: 19-24.](#)
7. [Schull B, Kornek GV, Schmid K, Raderer M, Hejna M, Lenauer A, Depisch D, Lang F, Scheithauer W. Effective combination chemotherapy with bimonthly docetaxel and cisplatin with or without hematopoietic growth factor support in patients with advanced gastroesophageal cancer. Oncology 2003; 65: 211-7.](#)
8. [Papakostas P, Kouroussis C, Androulakis N, Samelis G, Aravantinos G, Kalbakis K, Sarra E, Souglakos J, Kakolyris S, Georgoulas V. First-line chemotherapy with docetaxel for unresectable or metastatic carcinoma of the biliary tract. A multicentre phase II study. Eur J Cancer 2001 ; 37: 1833-8.](#)
9. [Dingle BH, Rumble RB, Brouwers MC. Cancer care Ontario's program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. The role of gemcitabine in the treatment of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: a systematic review. Can J Gastroenterol. 2005; 19:711-6.](#)

## ▶ VECTIBIX® - PANITUMUMAB

### Cancer colorectal métastatique en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne en association

Deux essais de phase III randomisés et présentés au congrès de l'ESMO en 2009 étudient l'ajout du panitumumab à une association de type FOLFOX en 1<sup>ère</sup> ligne ou de type FOLFIRI en 2<sup>ème</sup> ligne. Les résultats d'efficacité semblent satisfaisants et significativement supérieurs en termes de survie sans progression. Les taux de réponse semblent être augmentés par l'ajout de panitumumab.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
Douillard 2009 Abstract ESMO  Etude PRIME [1]	Phase III Randomisée Cancer colorectal métastatique En 1 <sup>ère</sup> ligne FOLFOX (n=590) vs. panitumumab + FOLFOX (n=593) N= 1183  KRAS type sauvage : 656 (60%) KRAS type mutant : 440 (40%)	Panitumumab : 6 mg/kg			<b>Pmab + FOLFOX</b>	<b>FOLFOX</b>	<b>p</b>
				Survie sans progression médiane	<b>9.6 mois</b>	<b>8 mois</b>	0.0234
				Taux de réponse	<b>55%</b>	<b>48%</b>	Non disponible dans l'abstract
				KRAS type mutant Survie sans progression médiane	<b>7.3 mois</b>	<b>8.8 mois</b>	0.0227
Peeters 2009 Abstrat ESMO [2]	Phase III Randomisée Cancer colorectal métastatique En 2 <sup>ème</sup> ligne FOLFIRI (n=595) vs. panitumumab + FOLFIRI (n=591) N= 1186  KRAS type sauvage : 597 (55%) KRAS type mutant : 486 (45%)	Panitumumab : 6 mg/kg			<b>Pmab + FOLFIRI</b>	<b>FOFIRI</b>	<b>p</b>
				Survie sans progression médiane	<b>5.9 mois</b>	<b>3.9 mois</b>	0.004
				Survie globale médiane	<b>14.5 mois</b>	<b>12.5 mois</b>	0.115
				Taux de réponse	<b>35%</b>	<b>10%</b>	Non disponible dans l'abstract

<p>Douillard 2010 Abstract ASCO GI [3]</p> <p>Etude de sécurtié portant sur 5 études (2 phases II à un bras, 1 phase II randomisée et 2 phases III) FOLFOX ou FOLFIRI +/- panitumumab Irinotecan + panitumumab N= 812 patients KRAS non muté</p> <p>Phase III Randomisée FOLFIRI +/- panitumumab En 2<sup>nde</sup> ligne N= 1186</p>	<p>Panitumumab : 6 mg/kg</p>	<p>Etudes Patients KRAS non muté</p>	FOLFIRI + pmab	FOLFOX + pmab	FOLFIRI + pmab	FOLFIRI + pmab	Irino + pmab	
			Nombre de patients	302	322	75	64	49
			Toxicité cutanée	37%	36%	20%	28%	29%
			Neutropénie	20%	42%	15%	23%	16%
			Diarrhée	14%	19%	13%	14%	24%
			Embolie pulmonaire	5%	3%	5%	8%	0%
			Nausée	4%	5%	3%	5%	4%
			Déshydratation	3%	2%	3%	9%	10%
			Hypomagnésie	3%	6%	4%	8%	6%
				FOLFIRI + pmab	FOLFIRI	p		
				KRAS sauvage (non muté)				
			Survie sans progression médiane	5.9 mois	3.9 mois	0.004		
			Survie globale médiane	14.5 mois	12.5 mois	0.12		
Taux de réponse	35%	10%	Non disponible					
	KRAS muté							
Survie sans progression médiane	Pas de différence significative							
Survie globale médiane	Pas de différence significative							
Taux de réponse	Pas de différence significative							
<p>Peeters 2010 Abstract ASCO GI [4]</p> <p>91% statut KRAS (n= 1083) KRAS type sauvage (non muté) : 597 (55%) KRAS type mutant : 486 (45%)</p>	<p>Panitumumab : 6 mg/kg</p>	<p>Etudes Patients KRAS muté</p>	FOLFIRI + pmab	FOLFIRI	p			
				KRAS muté				
			Survie sans progression médiane	Pas de différence significative				
			Survie globale médiane	Pas de différence significative				
			Taux de réponse	Pas de différence significative				

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Douillard J, et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as 1st line treatment for metastatic colorectal cancer: the PRIME trial. Eur J Cancer Supplements 2009; Vol 7 (No 3): page 6; ESMO 2009; abstract 10LBA.
2. Peeters M, et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI vs FOLFIRI alone as second line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer Supplements 2009; Vol 7 (No 3): page 9; ESMO 2009; abstract 14LBA.
3. Douillard J, et al. Safety of panitumumab (pmab) in combination with chemotherapy from five clinical trials in 812 patients with metastatic colorectal cancer and wild-type KRAS tumors. ASCO GI 2010; abstract No 409.
4. Peeters M, et al. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFIRI versus FOLFIRI alone as second line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: patient-reported outcomes. ASCO GI 2010; abstract No 282.

## EXPERTS ET GROUPES DE TRAVAIL AYANT PARTICIPÉ À CES TRAVAUX

### Groupe Médico-Pharmaceutique

#### Groupe de Travail « Digestif » :

Thierry CONROY, coordonateur du groupe de travail « digestif », Oncologue médical, Nancy  
Alain ASTIER, Pharmacien, Créteil  
Jean-Yves DOUILLARD, Oncologue médical, Nantes  
Jean GENEVE, Oncologue médical, Paris  
Dominique JAUBERT, Oncologue médical, Bordeaux  
Aline MOUSNIER, Pharmacien, Nice

Christian RICHE, responsable « pharmacovigilance », Pharmacologue, Brest

Xavier ARMOIRY, Pharmacien, Bron  
David ASSOULINE, Oncologue médical, Grenoble  
Dominique BREILH, Pharmacien, Bordeaux  
David COEFFIC, Oncologue médical, Grenoble  
Stéphane CULINE, Oncologue médical, Créteil  
Fabienne DIVANON, Pharmacien, Caen  
Pierre FUMOLEAU, Oncologue médical, Dijon

Marie-Caroline HUSSON, Pharmacien, Le Kremlin-Bicêtre  
Norbert IFRAH, Onco-hématologue, Angers  
Samuel LIMAT, Pharmacien, Besançon  
Claude LINASSIER, Oncologue médical, Tours  
Isabelle MADELEINE-CHAMBRIN, Pharmacien, Paris  
Michel MARTY, Oncologue médical, Paris  
Pierre MONGIAT-ARTUS, Urologue, Paris  
Catherine MONTAGNIER-PETRISSANS, Pharmacien, Paris  
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  
Patrice VIENS, Oncologue médical, Marseille  
Marie-Christine WORONOFF-LEMSI, Pharmacien, Besançon

### Comité de Lecture

Thierry ANDRE, Oncologue médical, Paris  
Yves BECOUARN, Hépatogastro-entérologue et Oncologue médical, Bordeaux  
Sophie CALLAERT, Pharmacien, Créteil  
Anthony GONCALVES, Oncologue médical, Marseille  
Françoise GRUDE, Pharmacien, Angers

Jean-Louis LEGOUX, Hépatogastro-entérologue et Oncologue digestif, Orléans  
Jean-Philippe METGES, Hépatogastro-entérologue et Oncologue médical, Brest  
Christophe SABOURIN, Anatomo-pathologiste, Rouen

AFSSAPS : Le *GTOH* (Groupe de Travail en Onco-Hématologie) du 21 mai 2010 présidé par Laurent Mignot, le *Comité de Qualification* du 22 juin 2010 présidé par Charles Caulin et la *Commission d'AMM* du 22 juillet 2010 présidée par Daniel Vittecocq n'ont pas émis de veto.

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

HAS : La Commission de Transparence du 30 juin 2010 présidée par le Pr. Gilles Bouvenot a examiné ce document et n'a pas émis d'objection à sa publication.

### Pilotage Institut National du Cancer

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