

## RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE HORS GHS

PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES HORS GHS

# CANCERS BRONCHIQUES ET MESOTHELIOMES PLEURAUX MALINS

DATE DE PREMIERE PUBLICATION : juillet 2007

Révision : Décembre 2008 (mise à jour des AMM)  
Avril 2009 (mise à jour annuelle)  
Juillet 2009 (mise à jour AMM de GEMZAR®)  
Septembre 2009 (mise à jour AMM d'ALIMTA®)

# SOMMAIRE

---

PRÉAMBULE	3
TABLEAU DE SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX DE LA LISTE « hors-GHS » DANS LES CANCERS BRONCHIQUES ET MÉSOTHELIOMES PLEURAUX MALINS	5
▶ ALIMTA® - pemetrexed	7
▶ AVASTIN® - bevacizumab	12
▶ FARMORUBICINE® et génériques - epirubicine	14
▶ GEMZAR® et génériques - gemcitabine	15
▶ HYCAMTIN® INJECTABLE - topotecan	16
▶ NAVELBINE® INJECTABLE et génériques - vinorelbine	17
▶ NAVELBINE® PER OS - vinorelbine	18
▶ PHOTOFRIN® - porfimer sodium	19
▶ TAXOL®, PAXENE® et génériques - paclitaxel	20
▶ TAXOTERE® - docetaxel	29
ANNEXE	
SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNÉES NE PERMET PAS L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE	34
ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 26/01/2009	34
▶ ALIMTA® - pemetrexed -	35
▶ AVASTIN® - bevacizumab	36
▶ CAMPTO® - irinotecan -	37
▶ ELOXATINE® et génériques - oxaliplatine -	40
▶ ERBITUX® - cetuximab -	42
▶ FARMORUBICINE® et génériques - epirubicine	45
▶ GEMZAR® et génériques - gemcitabine	46
▶ HYCAMTIN® INJECTABLE - topotecan -	53
▶ NAVELBINE® INJECTABLE et génériques - vinorelbine	54
▶ TAXOL®, PAXENE® et génériques - paclitaxel	55
▶ TAXOTERE® - docetaxel	58
▶ TOMUDEX® - raltitrexed	60

# 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°2005-1023 du 24 août 2005 modifié 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.

**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 situations temporairement acceptables et non acceptables est basée sur l'analyse des données cliniques disponibles à la date du 26 janvier 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 acceptable, 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 1ère 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 :**

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 bronchiques et les mésothéliomes pleuraux malins, ne sont pas mentionnées dans le référentiel de bon usage « cancers bronchiques et mésothéliomes pleuraux malins ».

### Précisions concernant le Référentiel de Bon Usage des cancers bronchiques et mésothéliomes pleuraux malins

Généralités :

• Les situations cliniques identifiées ont été les suivantes :

- Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :
  - o CBNPC en situation adjuvante
  - o CBNPC localement avancé non résécable ou non opérable (radiothérapie-chimiothérapie concomitante)
  - o CBNPC localement avancé ou métastatique en 1ère ligne
  - o CBNPC localement avancé ou métastatique après chimiothérapie(s) antérieure(s)
  - o CBNPC localement avancé ou métastatique en rechute
- Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) :
  - o CBPC limité au thorax
  - o CBPC diffus
  - o CBPC après chimiothérapie(s) antérieure(s)
- Mésothéliome :
  - o Mésothéliome pleural malin résécable
  - o Mésothéliome pleural malin non résécable en 1ère ligne
  - o Mésothéliome pleural malin non résécable après chimiothérapie(s) antérieure(s)

**TABLEAU DE SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION  
DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX DE LA LISTE « HORS-GHS »  
DANS LES CANCERS BRONCHIQUES ET MÉSOTHELIOMES PLEURAUX MALINS**

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

<b>CANCERS BRONCHIQUES ET MÉSOTHELIOMES PLEURAUX MALINS</b>	<b>AMM</b>	<b>PTT</b>	<b>SNA</b>
<b>▶ ALIMTA® - PEMETREXED</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ALIMTA®, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en 1ère ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ALIMTA® est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé. Le traitement en première ligne doit être un doublet de platine avec la gemcitabine, le paclitaxel ou le docétaxel</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ALIMTA® est indiqué en monothérapie dans le traitement en 2nde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ALIMTA®, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résecable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure.</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mésothéliome pleural malin non résecable chez des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure, en association à carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine.</li> </ul>		X	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cancer bronchique à petites cellules</li> </ul>			X
<b>▶ AVASTIN® - BEVACIZUMAB</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AVASTIN®, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de 1ère ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) dans les formes épidermoïdes ou à potentiel hémorragique important.</li> </ul>			X
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cancer bronchique à petites cellules (CBPC).</li> </ul>			X
<b>▶ FARMORUBICINE® ET GÉNÉRIQUES - EPIRUBICINE</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cancres microcellulaires du poumon</li> </ul>	X		
<b>▶ GEMZAR® ET GÉNÉRIQUES- GEMCITABINE</b>			
<p>La gemcitabine, en association avec le cisplatine, est indiquée dans le traitement en 1ère ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique. Un traitement par gemcitabine en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2.</p>	X		
<b>▶ HYCAMTIN® INJECTABLE - TOPOTECAN</b>			

CANCERS BRONCHIQUES ET MESOTHELIOMES PLEURAUX MALINS	AMM	PTT	SNA
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute lorsque la réintroduction de la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement n'est pas appropriée.</li> </ul>	X		
<b>▶ NAVELBINE® INJECTABLE ET GENERIQUES - VINOURELBINE</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cancer du poumon non à petites cellules</li> </ul>	X		
<b>▶ NAVELBINE® PER OS - VINOURELBINE</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cancer du poumon non à petites cellules en monothérapie ou polychimiothérapie</li> </ul>	X		
<b>▶ PHOTOFRIN® - PORFIMER SODIUM</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules.</li> </ul>	X		
<b>▶ TAXOL®, PAXENE® ET GENERIQUES - PACLITAXEL</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), en association avec le cisplatine, chez les patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie.</li> <li>▪ Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résécable ou non opérable en association à la radio- chimiothérapie concomitante avec carboplatine</li> <li>▪ Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, en 1<sup>ère</sup> ligne, en association à carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine</li> <li>▪ Cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, en 1<sup>ère</sup> ligne, en association à gemcitabine, en cas de contre-indication documentée aux sels de platine.</li> <li>▪ Cancer bronchique à petites cellules, en association avec etoposide et un sel de platine (cisplatine ou carboplatine).</li> </ul>	X	X  X  X	X
<b>▶ TAXOTERE® - DOCETAXEL</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TAXOTERE® est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure</li> <li>▪ TAXOTERE® en association au cisplatine, est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.</li> <li>▪ Cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé non résécable ou métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie, en association à carboplatine, en cas de contre-indication documentée à cisplatine.</li> <li>▪ Cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé non résécable ou métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie, en association à gemcitabine, en cas de contre-indication documentée aux sels de platine.</li> </ul>	X  X	X  X	

▶ ALIMTA® - PEMETREXED	
Nom commercial	ALIMTA®
Dénomination commune internationale	PEMETREXED
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	LILLY FRANCE
Présentation	Pdr. Inj. 100 mg et 500 mg
Première publication	Juillet 2007
Révision	Décembre 2008 (mise à jour des AMM) Avril 2009 Septembre 2009 (mise à jour des AMM)

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

- ALIMTA®, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en 1ère ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.
- ALIMTA® est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé. Le traitement en première ligne doit être un doublet de platine avec la gemcitabine, le paclitaxel ou le docétaxel.
- ALIMTA® est indiqué en monothérapie dans le traitement en 2de ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.
- ALIMTA®, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

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

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancer bronchique à petites cellules.

## ARGUMENTAIRE

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

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

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

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
Ceresoli GL JCO 2006 [1]	Phase II multicentrique non comparative  102 patients atteints d'un mésothéliome malin non résecable et non prétraités.	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> + carboplatine (AUC = 5) tous les 21 jours.	Survie globale : 12,7 mois  Taux de réponse objective : 19 /102 (18,6 %)  Survie sans progression : 6,5 mois.	Neutropénie grade 3-4 : 9,7 %  Anémie grade 3-4 : 3,5 %.

La toxicité a été principalement hématologique avec la survenue de neutropénies de grade 3 ou 4 dans 9,7 % du total de cycles ou d'anémies de grade 3 ou 4 dans 3,5 % du total de cycles.

Cet essai rapporte des résultats assez comparables par rapport à ceux observés chez des patients traités par l'association pemetrexed-cisplatine que ce soit en termes d'efficacité (médiane de survie de 12,1 mois et survie sans progression de 5,7 mois pour pemetrexed-cisplatine) ou de tolérance.

Un autre essai, incluant 1704 patients, a également évalué l'association pemetrexed-carboplatine en comparaison au traitement par pemetrexed-cisplatine, dans le mésothéliome pleural malin, en 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie [3]. Le taux de réponse a été de 26,3 % dans le groupe pemetrexed-cisplatine versus 21,7 % dans le groupe pemetrexed-carboplatine et le taux de survie à 1 an a été similaire dans les deux groupes (63,1 % dans le groupe pemetrexed-cisplatine versus 64,0 % dans le groupe pemetrexed-carboplatine). Le temps médian jusqu'à progression a été de 7 mois dans le groupe pemetrexed-cisplatine versus 6,9 mois dans le groupe pemetrexed-carboplatine. Le taux de neutropénie grade 3-4 a été de 23,9 % dans le groupe pemetrexed-cisplatine et de 36,1 % dans le groupe pemetrexed-carboplatine.

L'essai de phase II de Castagneto et al, mené sur 76 patients, publié en 2008, a également eu pour objectif l'évaluation de l'activité et de la toxicité de l'association pemetrexed-carboplatine dans le mésothéliome pleural malin en 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie [4]. Le taux de réponse partielle a été de 21 % et le taux de réponse complète de 4 %. Le taux de réponse globale a été de 25 % (IC 95 % : 15,3-34,7). Il a été observé une stabilisation de la maladie chez 29 patients soit 39 % des patients (IC 95 % : 28-48). La médiane de survie a été estimée à 14 mois et le temps jusqu'à progression de 8 mois. Les résultats ont montré un taux d'hématotoxicité grade 3 de 47,3 % et d'hématotoxicité grade 4 de 6,5 %.

Une autre étude de phase II, de Ceresoli et al, publiée en 2006 et portant sur 102 patients atteints de mésothéliome pleural malin, a évalué l'efficacité du pemetrexed associé au carboplatine en 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie [5]. Une réponse objective a été observée chez 19 patients, avec 2 réponses complètes et 17 réponses partielles ; le taux de réponse a été de 18,6 % (IC 95 % : 5,6 à 31,6 %).

48 patients (soit 47,0 % ; IC 95 % : 37,1 % à 57,2 %) ont eu une stabilisation de la maladie après traitement. Au total, il a été observé un contrôle de la maladie chez 67 patients (65,7 % ; IC 95 % : 55,6 % à 74,8 %). Le temps médian jusqu'à progression a été de 6,5 mois et la médiane de survie globale de 12,7 mois. Il a été observé un taux de neutropénie grade 3-4 de 9,7 % et un taux d'anémie grade 3-4 de 3,5 % sur le total des cycles. Les toxicités non hématologiques ont été négligeables.

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

## ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

### Cancer bronchique à petites cellules

Dans une étude de phase II datant de 2006 (Hanna), le pemetrexed est jugé comme ayant une efficacité faible et donc ne présentant pas d'intérêt thérapeutique pour le patient [5].

Dans une étude de phase II présentée à l'ASCO en 2008 (Jett), le critère de jugement principal qui était le taux de réponse n'a pas été atteint sur une population de 48 patients. Il a donc été décidé de clore l'essai précocement [6].

Enfin, dans une étude de phase III présentée également à l'ASCO en 2008 (Socinski) comparant un régime à base de pemetrexed à un régime à base d'etoposide, il a été démontré une efficacité inférieure pour le pemetrexed comparée à celle de l'etoposide [7]. L'inclusion des patients dans l'étude a donc été arrêtée pour un manque d'efficacité du pemetrexed.

A partir de ces données, on peut conclure que l'utilisation du pemetrexed chez les patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules peut être une perte de chance et correspond donc à une situation non acceptable.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Del Conte G, Ceribelli A, Bearz A, Morengi E, Cavina R, Marangolo M, Parra HJ, Santoro A. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2006 Mar 20;24\(9\):1443-8.](#)
2. [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 Jul 15;21\(14\):2636-44.](#)
3. [Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, Eberhardt W, Paz-Ares L, Sundstrom S, Liu Y, Ripoche V, Blatter J, Visseren-Grul CM, Manegold C. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. J Thorac Oncol. 2008 Jul;3\(7\):756-63.](#)
4. [Castagneto B, Botta M, Aitini E, Spigno F, Degiovanni D, Alabiso O, Serra M, Muzio A, Carbone R, Buosi R, Galbusera V, Piccolini E, Giarretto L, Rebella L, Mencoboni M. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma \(MPM\). Ann Oncol. 2008 Feb;19\(2\):370-3. Epub 2007 Dec 20.](#)
5. [Hanna NH, Ansari R, Bhatia S, Govindan R et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. Abstract n° 7063. 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, J Clin Oncol, vol 24, n° 18S \(June 20 Supplement\) 2006: 7063](#)
6. [Jett JR, Bernath AM, Foster NR, Molina JR et al.: Phase II trial of pemetrexed \(P\) and carboplatin © in previously untreated extensive stage disease small cell lung cancer \(ED-SCLC\): A NCCTG Study. 2008 ASCO Annual Meeting J Clin Oncol 26: 2008 \(May 20 Suppl; abst 8066\)](#)

7. [Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, Konduri K et al: Phase III study of pemetrexed plus carboplatin \(PC\) versus etoposide plus carboplatin \(PC\) in chemo-naïve patients \(pts\) with extensive-stage disease small cell lung cancer \(ED-SCLC\): Interim results. 2008 ASCO Annual Meeting.](#)

▶ AVASTIN® - BEVACIZUMAB	
Nom commercial	AVASTIN®
Dénomination commune internationale	BEVACIZUMAB
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	ROCHE
Présentation	Solution à diluer pour perfusion, 25 mg/ml, fl 4ml et 16 ml
Première publication	Juillet 2007
Révision	Décembre 2008 (mise à jour des AMM) Avril 2009

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

- AVASTIN®, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) dans les formes épidermoïdes ou à potentiel hémorragique important.
- Cancer bronchique à petites cellules (CBPC).

## ARGUMENTAIRE

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

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

L'étude de phase II randomisée (Johnson 2004) a comparé l'association bevacizumab + carboplatine + paclitaxel *versus* carboplatine + paclitaxel chez 99 patients atteints de CBNPC avancé : 32 patients ont reçu 7,5 mg/kg de bevacizumab et 35 patients ont reçu 15 mg/kg de bevacizumab associé dans les 2 cas à carboplatine AUC = 6 + paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines ; 32 patients ont reçu l'association carboplatine + paclitaxel sans bevacizumab.

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

- un taux de réponse plus important : 31,5 % versus 18,8 %,
- un délai médian jusqu'à progression plus grand : 7,4 versus 4,2 mois,
- une augmentation modeste de la survie : 17,7 mois versus 14,9 mois.

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

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

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

Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)

La FDA a publié le 21 avril 2007 une note rapportant la survenue de deux cas confirmés de fistules trachéo-œsophagiennes graves (dont un décès) et un cas d'hémorragie du tractus aérodigestif supérieur (avec décès) observés au cours d'un essai ouvert associant bevacizumab et radiothérapie chez 29 patients ayant un CBPC.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006 Dec 14; 355\(24\):2542-50. Erratum in: N Engl J Med. 2007 Jan 18; 356\(3\):318.](#)
2. [Sandler AB et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel \(P\) plus carboplatine © with or without bevacizumab \(NSC#704865\) in patients with advanced nonsquamous non small cell lung cancer \(NSCLC\) : an Eastern Cooperative Oncology Group \(ECOG\) - Trial E4599. Lung cancer highlights from ASCO 2005. The Oncologist 2006 ; 11 : 39-50.](#)
3. [Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leigh N, Mezger J, Archer V, Reck M. Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer \(NSCLC\): BO17704, Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 25, No. 18S \(June 20 Supplement\), 2007: LBA7514.](#)
4. [Johnson DH et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004 ; 22 \(11\) : 2184-91.](#)
5. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Avastin>

▶ FARMORUBICINE® ET GÉNERIQUES - EPIRUBICINE	
Nom commercial	FARMORUBICINE®
Dénomination commune internationale	EPIRUBICINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	PFIZER GÉNÉRIQUES : Actavis Group, Intsel Chimos, Dakota Pharm, Ebewe Pharma, Mayne Pharma France, Merck Génériques, Panpharma, Ratiopharm, Sandoz France, Teva Classics
Présentation	poudre pour solution pour perfusion
Première publication	Juillet 2007
Révision	Décembre 2008 (mise à jour des AMM) Avril 2009

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

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

- Cancers microcellulaires du poumon.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ GEMZAR® ET GENERIQUES- GEMCITABINE	
Nom commercial	GEMZAR®
Dénomination commune internationale	<b>GEMCITABINE</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	LILLY France GENERIQUES : Mayne Pharma France, Sandoz France
Présentation	poudre pour solution pour perfusion, 200 mg et 1000 mg
Première publication	Juillet 2007
Révision	Décembre 2008 (mise à jour des AMM) Avril 2009 Juillet 2009 (mise à jour d'AMM)

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

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

- La gemcitabine, en association avec le cisplatine, est indiquée dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique. Un traitement par gemcitabine en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ HYCAMTIN® INJECTABLE - TOPOTECAN	
Nom commercial	HYCAMTIN®
Dénomination commune internationale	TOPOTECAN
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	GLAXOSMITHKLINE
Présentation	Poudre à diluer pour perfusion, 1 mg et 4 mg
Première publication	Juillet 2007
Révision	Décembre 2008 (mise à jour des AMM) Avril 2009

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

- Traitement du cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute, lorsque la réintroduction de la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement n'est pas appropriée.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ► NAVELBINE® INJECTABLE ET GÉNÉRIQUES - VINOURELBINE

Nom commercial	NAVELBINE® INJECTABLE
Dénomination commune internationale	VINOURELBINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	PIERRE FABRE
Présentation	Solution injectable en flacon ; 10 mg/1ml et 50 mg/5ml
Première publication	Juillet 2007
Révision	Décembre 2008 (mise à jour des AMM) Avril 2009

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

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

- Cancer du poumon non à petites cellules.

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ <b>NAVELBINE® PER OS- VINOURELBINE</b>	
Nom commercial	NAVELBINE®
Dénomination commune internationale	<b>VINOURELBINE</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	PIERRE FABRE
Présentation	capsules, 20 mg et 30mg
Première publication	Juillet 2007
Révision	Décembre 2008 (mise à jour des AMM) Avril 2009

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

- Cancer du poumon non à petites cellules en monothérapie ou polychimiothérapie.

#### ■ 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	Poudre pour solution injectable, 15 mg et 75 mg.
Première publication	Juillet 2007
Révision	Décembre 2008 (mise à jour des AMM) Avril 2009

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

- Traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ TAXOL <sup>®</sup> , PAXENE <sup>®</sup> ET GÉNÉRIQUES- PACLITAXEL	
Nom commercial	TAXOL <sup>®</sup> , PAXENE ET GÉNÉRIQUES
Dénomination commune internationale	<b>PACLITAXEL</b>
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	BMS FAULDINGS
Présentation	Solution à diluer pour perfusion; 6mg/ml, fl 16,5 ml, 25 ml, 50 ml, 5 ml
Première publication	Juillet 2007
Révision	Décembre 2008 (mise à jour des AMM) Avril 2009

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

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

- Paclitaxel, en association avec le cisplatine, est indiqué pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou à une radiothérapie.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résécable ou non opérable, en association à la radiochimiothérapie concomitante avec carboplatine
- Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne, en association à carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine
- Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne, en association à gemcitabine en cas de contre-indication documentée aux sels de platine

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancer bronchique à petites cellules en association à etoposide - sel de platine (cisplatine ou carboplatine).

## ARGUMENTAIRE

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

**Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résécable ou non opérable en association à la radio- chimiothérapie concomitante avec carboplatine**

La revue de la littérature [1 à 13] permet de retrouver plusieurs études non comparatives de phase II, évaluant l'utilisation de paclitaxel dans les CBNPC localement avancés non résécables en association avec la radiothérapie. Le schéma de traitement comprenait une radiochimiothérapie d'induction sur plusieurs cycles, paclitaxel étant administré seul ou en association à carboplatine suivi de cures de chimiothérapies de consolidation. Les critères de jugement étaient le taux de réponse partielle ou complète, la survie sans progression et la survie à 1, 2 ou 3 ans. Les résultats de ces études ont montré un rapport efficacité/tolérance favorable.

En l'absence de données pertinentes, une attention toute particulière concernant les effets indésirables est demandée lors de l'association paclitaxel-cisplatine-radiothérapie.

Un essai de phase III, incluant 366 patients avec un cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable ou non résécable, a comparé une chimiothérapie d'induction suivi d'une radiochimiothérapie concomitante à une radiochimiothérapie concomitante réalisée d'emblée avec l'association paclitaxel-carboplatine [12].

Les résultats de cet essai n'ont pas retrouvé de différence significative en termes d'efficacité entre les deux bras et ont par contre retrouvé une toxicité à type de neutropénie (taux de neutropénie grade 3 et 4 de 18 % et 20 % pour le bras B) pour le bras incluant une chimiothérapie d'induction avant radiochimiothérapie concomitante.

Les résultats de ces essais ont démontré la faisabilité de la radiochimiothérapie concomitante avec un rapport bénéfices-risques favorable, avec ou sans chimiothérapie d'induction.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
Vokes JCO 2007 [12]	Phase III randomisé sur n = 366 patients atteints d'un CNBPC stade III non résécable.	<b>Bras A :</b> Radiochimiothérapie concomitante immédiate avec : - carboplatine AUC2, + paclitaxel 50 mg/m <sup>2</sup> hebdomadaire ; durant 7 cycles + radiothérapie 66 Gy  <b>Bras B (chimiothérapie d'induction) :</b> - carboplatine AUC6 durant 2 cycles + paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> , tous les 21 jours. Suivi du même protocole de radiochimiothérapie concomitante que le bras A	Pas de différence significative en termes de survie  Médiane de survie globale : - bras A : 12 mois (IC 95% : 10 à 16 mois) - bras B : 14 mois (IC 95 % : 11 à 16 mois)  Taux de survie à 2 ans : - bras A : 29 % (IC 95% : 22 % à 35 %) - bras B : 31 % (IC 95 % 25 % à 38 %).	Toxicités grade 3-4 :  Neutropénie grade 3-4 : - bras B : 18 % et 20 %  Œsophagite grade 3 et 4 : - bras A : 30 % et 2 % - bras B : 28 % et 8 %  Dyspnée grade 3 et 4 : - bras A : 11 % et 3 % - bras B : 15 % et 4 %

Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne, en association à carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine

Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne, en association à gemcitabine en cas de contre-indication documentée aux sels de platine

Le rapport efficacité/tolérance de l'association paclitaxel-gemcitabine chez des patients atteints d'un CBNPC au stade avancé et métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne a été évalué dans plusieurs études non comparatives de phase II selon des schémas d'administration différents [14 à 19]. L'association paclitaxel + gemcitabine a été étudiée dans 2 études de phase III.

Une étude de phase III randomisée, multicentrique (EORTC) (Smit EF et al) a comparé l'association gemcitabine + cisplatine (GC) *versus* paclitaxel + cisplatine (PC) ou l'association gemcitabine + paclitaxel (GP) *versus* paclitaxel + cisplatine (PC) chez 480 patients naïfs de traitement avec un CBNPC avancé IIIB / IV :

- groupe PC : paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (perfusion de 3 h, J1) associé à cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> (J1),
- groupe GC : gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> (J1 et J8) associé à cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> (J1),
- groupe GP : paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (perfusion de 3 h, J1) et gemcitabine 1 250 mg/m<sup>2</sup> (J1 et J8) ; chaque cycle a été répété toutes les 3 semaines.

Après un suivi de 18 mois, 439 patients (91,5 %) sont décédés : 145 pour le groupe PC, 143 pour le groupe GC ; 151 groupe GP. Dans 89,1 % des cas, le décès est dû à la progression de la maladie. Les durées médianes de survie ont été selon les groupes : groupe PC = 8,1 mois, groupe GC = 8,9 mois, groupe GP = 6,7 mois. Il n'y a pas d'augmentation de la survie ; les différentes associations ont été aussi bien tolérées et les paramètres de qualité de vie similaires.

Les taux de réponse n'ont pas rapporté de différence significative :

- réponses partielles : groupe PC = 31,8 % ; groupe GC = 36,6 % ; groupe GP = 27,7 %,
- 1 seule réponse complète dans le groupe PC.

La toxicité hématologique a été la plus fréquente dans les 3 groupes. Il n'y a pas eu de différence significative entre le groupe PC et le groupe GP concernant ces effets indésirables. En termes de qualité de vie, aucune différence significative n'a été rapportée.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Résultat
Smit 2003 [18]	phase III randomisée, multicentrique comparant gemcitabine + cisplatine (GC) <i>versus</i> paclitaxel + cisplatine (PC) ou gemcitabine + paclitaxel (GP) <i>versus</i> paclitaxel + cisplatine (PC), chez 480 patients naïfs de traitement avec un CBNPC avancé IIIB / IV.	Bras PC : paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 3 h, J1) + cisplatine 80 mg/m <sup>2</sup> (J1),  Bras GC : gemcitabine 1 250 mg/m <sup>2</sup> (J1 et J8) + cisplatine 80 mg/m <sup>2</sup> (J1),  Bras GP : paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 3 h, J1) et gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> (J1 et J8) ; chaque cycle a été répété toutes les 3 semaines.	Survie médiane  Taux de réponse.	Après suivi de 18 mois : 439 décès (145 ds bras PC, 143 ds bras GC ; 151 ds bras GP).  Médianes de survie : Groupe PC = 8,1 mois ; groupe GC = 8,9 mois ; groupe GP = 6.7 mois.  Taux de réponse : pas de différence significative : - réponses partielles : bras PC = 31,8 % ; bras GC = 36,6 % ; bras GP = 27,7 %, - 1 seule réponse complète dans le bras PC.

La seconde étude de phase III randomisée (Kosmidis P et al) a comparé paclitaxel + gemcitabine *versus* paclitaxel + carboplatine, chez 509 patients naïfs de traitement avec un CBNPC :

- GP : gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8 + paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> à J1 ;
- PCb : carboplatine AUC = 6 à J1+ paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> à J1 ; toutes les 3 semaines.

La survie médiane a été la suivante : PCb = 10,4 mois (IC 95 % : 8,8 - 12 mois) vs GP = 9,8 mois (IC 95 % : 8,0 - 11,7 mois) (p = 0,32) avec un taux de survie à 1 an de 41,7 % pour le groupe PCb vs 41,4 % pour le groupe GP. Les taux de réponse n'ont pas été significativement différents (p = 0,12) :

- PCb = 28,0 % (2 % de réponse complète, 26 % de réponse partielle ; IC 95 % : 22 - 34 %) ;
- GP = 35,0 % (5 % de réponse complète, 30 % de réponse partielle ; IC 95 % : 29 - 41 %).

Parmi les effets indésirables rapportés, il y a eu notamment :

- des neutropénies de grade 3-4 : 15 % pour le groupe PCb versus 15 % pour le groupe GP,
- des thrombocytopénies : 2 % pour le groupe PCb versus 1 % pour le groupe GP,
- des anémies : 5 % pour le groupe PCb versus 2 % pour le groupe GP.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Résultat
Kosmidis 2002 [17]	phase III randomisée comparant gemcitabine + paclitaxel (GP) <i>versus</i> paclitaxel + carboplatine (PCb), chez 509 patients naïfs de traitement avec un CBNPC.	GP : gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> à J1 et J8 + paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> à J1 ; PCb : carboplatine AUC = 6 à J1+ paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> à J1 ; toutes les 3 semaines.	Médiane de survie  Taux de réponse.	Survie médiane : PCb = 10,4 mois (IC 95 % : 8,8 - 12 mois) vs GP = 9,8 mois (IC 95 % : 8,0 - 11,7 mois) (p = 0,32)  Taux de survie à 1 an : 41,7 % ds bras PCb vs 41,4 % ds bras GP.  Taux de réponse : pas de différence significative (p = 0,12) : - PCb = 28,0 % (2 % de réponse complète, 26 % de réponse partielle ; IC 95 % : 22 - 34 %) ; - GP = 35,0 % (5 % de réponse complète, 30 % de réponse partielle ; IC 95 % : 29 - 41 %).

Le profil de risque qui ressort de l'utilisation de l'association paclitaxel-gemcitabine correspond au profil observé pour chacun des produits, dans les autres indications.

Plusieurs essais de phase III ont évalué l'efficacité de l'association paclitaxel-carboplatine dans les cancers bronchiques non à petites cellules.

L'association carboplatine-paclitaxel a été évaluée dans une étude publiée en 2002 par Rosell et al. Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, randomisé comparant l'association paclitaxel-carboplatine *versus* paclitaxel-cisplatine chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIB ou IV). L'efficacité a été évaluée à partir du taux de réponse et du taux de survie.

Les résultats sont rapportés dans le tableau ci-après :

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Résultat
Rosell 2002 [19]	phase III randomisée comparant paclitaxel - cisplatine (PC) <i>versus</i> paclitaxel + carboplatine (PCb) chez 608 patients naïfs de traitement avec un CBNPC stade IIIB ou IV.	PC (n = 302) : paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> + cisplatine 80 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines  PCb (n = 306) : paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> + carboplatine AUC = 6 toutes les 3 semaines.	Médiane de survie  Taux de réponse	Survie médiane : PCb : 8,5 mois vs 9,8 mois dans bras PC, hazard ratio de 1,2 - IC 90 % [1,03-1,4]  Taux de survie à 1 an : 33 % dans bras PCb et 38 % ds bras PC  Taux de survie à 2 ans : 9 % dans bras PC et 15 % dans bras PCb  Taux de réponse : - PC = 28 % - PCb = 25,0 % pas de différence significative (p = 0,45) :

La toxicité a été comparable entre les 2 bras excepté :

- la survenue plus fréquente de neutropénies et thrombocytopenies dans le bras paclitaxel-carboplatine
- la survenue plus fréquente de nausées/vomissements et néphrotoxicité dans le bras paclitaxel- cisplatine

Il s'agit du premier essai ayant comparé cisplatine et carboplatine, en association à paclitaxel chez des patients ayant un CBNPC avancé. Les taux de réponse sont similaires entre les 2 bras mais la médiane de survie est supérieure avec cisplatine par rapport à carboplatine.

D'autres essais de phase III ont évalué l'efficacité de l'association paclitaxel-carboplatine en traitement des CBNPC avancés ou métastatiques.

L'essai randomisé de phase III de Kubota et al, a comparé le triplet vinorelbine-gemcitabine-docetaxel à l'association paclitaxel-carboplatine (comparateur) dans les CBNPC avancés [31]. Les résultats de cet essai ont retrouvé une médiane de survie globale de 13.6 mois pour le bras traité par le triplet versus 14,1 dans le bras de référence (p = 0,97), un taux de réponse partielle de 25 % pour le bras traité par triplet versus 37 % dans le bras de référence (p = 0,012) ainsi qu'une médiane de survie sans progression de 5,5 mois pour le bras « triplet » versus 5,8 mois pour le bras 5,8 mois (p = 0,74).

Le profil de toxicité était différent avec moins de neutropénie, de neuropathie, d'arthralgie et de myalgie grade 3-4 dans le bras traité par le triplet que dans le bras de référence mais avec une incidence plus élevée pour le triplet concernant la toxicité pulmonaire.

Un autre essai de phase III, de Belani et al, publié en 2005, incluant 369 patients atteints de CBNPC avancés ou métastatiques non pré-traités par chimiothérapie, a évalué l'efficacité de l'association paclitaxel-carboplatine comparée à l'association cisplatine-etoposide (bras de référence) [32]. Les résultats ont montré un taux de réponse objective de 23 % dans le bras traité par paclitaxel-carboplatine contre 15 % pour le bras de référence (p = 0,061).

La médiane de survie globale a été de 233 jours dans le bras paclitaxel-carboplatine versus 274 jours dans le bras de référence ( $p = 0,086$ ). Le temps jusqu'à progression a été de 121 jours dans le bras paclitaxel-carboplatine versus 111 jours dans le bras de référence ( $p = 0,877$ ). Le taux de survie à un an a été de 32 % dans le bras traité par paclitaxel-carboplatine contre 37 % dans le bras de référence. Les toxicités les plus fréquentes étaient de type neutropénie et leucopénie et ont été plus souvent observées dans le bras de référence.

L'essai de phase III de Scagliotti et al, publié en 2002 a, quant à lui, comparé l'efficacité de trois associations dans les CBNPC avancés chez des patients non pré-traités par chimiothérapie : l'association paclitaxel-carboplatine (bras PCb), l'association gemcitabine-cisplatine (bras GC) et l'association vinorelbine-cisplatine (bras VC) [33]. Il n'y a pas eu de différence significative dans les taux de réponse globale entre les bras (30 % pour le bras GC, 32 % pour le bras PCb et 30 % pour le bras VC).

Il n'y a pas eu, non plus de différence significative en termes de survie globale et de temps jusqu'à progression. Les médianes de survie ont été de 9,8 mois pour le bras GC, de 9,9 mois pour le bras PCb et de 9,5 mois pour le bras VC. Le taux de survenue de neutropénie a été significativement plus élevé dans le bras VC (GC : 17 %, PBb : 35 % et VC 43 % des cycles ;  $p < 0,001$ ) alors que le taux de survenue de thrombocytopénie a été plus important dans le bras GC (GC : 16 % versus VC : 0,1 % des cycles ;  $p < 0,001$ ). Les cas d'alopécie et de neuropathie périphérique ont été plus fréquents dans le bras PCb.

Un autre essai randomisé de phase III, de Kelly et al, incluant 202 patients, a comparé le doublet paclitaxel-carboplatine à l'association vinorelbine-cisplatine dans les CBNPC avancés [34]. Le taux de réponse objective a été de 28 % dans le bras VC et de 25 % dans le bras PC. La médiane de survie globale a été de 8 mois dans les deux bras et le taux de survie à 1 an de 36 % dans le bras VC contre 38 % dans le bras PC. Les leucopénies ( $p = 0,002$ ) et les neutropénies grade 3-4 ( $p = 0,008$ ), ainsi que les nausées et vomissements grade 3 ( $p = 0,001$  et  $p = 0,007$ ) ont été plus fréquents dans le bras VC.

Les neuropathies grade 3 ont, par contre, été plus fréquentes dans le bras PC ( $p < 0,001$ ). Il y a eu plus de patients arrêtant le traitement en cours d'essai en raison des toxicités, dans le bras VC que dans le bras PC. Il n'y a pas eu de différence observée entre les deux bras en termes de qualité de vie.

En cas de contre-indication documentée à cisplatine, l'association de paclitaxel avec carboplatine peut être considérée comme une alternative acceptable.

L'étude de Rosell montre une toxicité hématologique plus importante dans le bras paclitaxel-carboplatine par rapport au bras paclitaxel-cisplatine. Il est à noter une différence entre le pourcentage de patients qui a reçu la dose prévue avec un plus grand respect du schéma pour le bras contenant du cisplatine. Le remplacement du cisplatine par du carboplatine doit être discuté en tenant compte du risque de toxicité plus importante avec le carboplatine.

## ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancer bronchique à petites cellules en association à etoposide - sel de platine (carboplatine ou cisplatine)

Plusieurs essais de phase II non comparatifs [20 à 30] ont permis d'évaluer le rapport efficacité/tolérance de la triple association *sel de platine-etoposide-paclitaxel (TEP)*. Cette triple association a été comparée à l'association cisplatine-etoposide (EP) dans deux essais randomisés de phase III. L'étude de Mavroudis a été arrêtée précocement en raison d'un excès de toxicité et de mortalité dans le bras TEP. Dans l'essai du CALGB, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux bras sur le taux de réponse globale, la survie sans progression et la survie globale. En revanche, la toxicité a été supérieure dans le bras TEP.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Akerley W, Herndon JE Jr, Lyss AP, Choy H, Turrisi A, Graziano S, Williams T, Zhang C, Vokes EE, Green MR. Induction paclitaxel/carboplatin followed by concurrent chemoradiation therapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a limited-access study--CALGB 9534. Clin Lung Cancer. 2005 Jul; 7\(1\):47-53.](#)
2. [Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, Curran WJ Jr. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. J Clin Oncol. 2005 Sep 1;23\(25\):5883-91. Epub 2005 Aug 8. Erratum in: J Clin Oncol. 2006 Apr 20; 24\(12\):1966.](#)
3. [Jeremic B, Milicic B, Acimovic L, Milisavljevic S. Concurrent hyperfractionated radiotherapy and low-dose daily carboplatin and paclitaxel in patients with stage III non-small-cell lung cancer: long-term results of a phase II study. J Clin Oncol. 2005 Feb 20; 23\(6\):1144-51.](#)
4. [Kaplan B, Altynbas M, Eroglu C, Karahacioglu E, Er O, Ozkan M, Bilgin M, Canoz O, Gulmez I, Gulec M. Preliminary results of a phase II study of weekly paclitaxel \(PTX\) and carboplatin \(CBDCA\) administered concurrently with thoracic radiation therapy \(TRT\) followed by consolidation chemotherapy with PTX/CBDCA for stage III unresectable non-small-cell lung cancer \(NSCLC\). Am J Clin Oncol. 2004 Dec;27\(6\):603-10.](#)
5. [Sarihan S, Kayisogullari U, Ercan I, Engin K. Randomized phase 2 study of radiotherapy alone versus radiotherapy with paclitaxel in non-small cell lung cancer. J Int Med Res. 2004 Jul-Aug; 32\(4\):375-83.](#)
6. [Lau D, Leigh B, Gandara D, Edelman M, Morgan R, Israel V, Lara P, Wilder R, Ryu J, Doroshow J. Twice-weekly paclitaxel and weekly carboplatin with concurrent thoracic radiation followed by carboplatin/paclitaxel consolidation for stage III non-small-cell lung cancer: a California Cancer Consortium phase II trial. J Clin Oncol. 2001 Jan 15; 9\(2\):442-7.](#)
7. [Ratanatharathorn V, Lorvidhaya V, Maoleekoonpairroj S, Phromratanapongse P, Sirilertrakul S, Kraipiboon P, Cheirsilpa A, Tangkaratt S, Srimuninnimit V, Pattaranutaporn P. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2001 Feb-Mar; 31\(2-3\):257-65.](#)
8. [Choy H, Devore RF 3rd, Hande KR, Porter LL, Rosenblatt P, Yunus F, Schlabach L, Smith C, Shyr Y, Johnson DH. A phase II study of paclitaxel, carboplatin, and hyperfractionated radiation therapy for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer \(a Vanderbilt Cancer Center Affiliate Network Study\). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Jul 1;47\(4\):931-7.](#)
9. [Choy H, Akerley W, Safran H, Graziano S, Chung C, Williams T, Cole B, Kennedy T. Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 1998 Oct; 16\(10\):3316-22.](#)
10. [Choy H, Safran H, Akerley W, Graziano SL, Bogart JA, Cole BF. Phase II trial of weekly paclitaxel and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 1998 Aug; 4\(8\):1931-6.](#)
11. [Greco FA, Stroup SL, Gray JR, Hainsworth JD. Paclitaxel in combination chemotherapy with radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 1996 May; 14\(5\):1642-8.](#)
12. [Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, Atkins JN, Watson DM, Akerley W, Green MR; Cancer and Leukemia Group B. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol. 2007 May 1;25\(13\):1698-704.](#)

13. [Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL Jr, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B \(CALGB\) 8433 trial. J Natl Cancer Inst. 1996 Sep 4; 88\(17\):1210-5.](#)
14. [Isla D, Rosell R, Sanchez JJ, Carrato A, Felip E, Camps C, Artal A, Gonzalez-Larriba JL, Azagra P, Alberola V, Martin C, Massuti B; Spanish Lung Cancer Group. Phase II trial of paclitaxel plus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2001 Feb 15; 19\(4\):1071-7.](#)
15. [Douillard JY, Lerouge D, Monnier A, Bennouna J, Haller AM, Sun XS, Assouline D, Grau B, Riviere A. Combined paclitaxel and gemcitabine as first-line treatment in metastatic non-small cell lung cancer: a multicentre phase II study. Br J Cancer. 2001 May 4; 84\(9\):1179-84.](#)
16. [Bhatia S, Hanna N, Ansari R, Pletcher W, Einhorn L, Ng E, Sandler A. A phase II study of weekly gemcitabine and paclitaxel in patients with previously untreated stage IIIb and IV non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2002 Oct; 38\(1\):73-7.](#)
17. [Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaidis C, Kalophonos C, Samantas E, Boukovinas J, Fountzilias G, Skarlos D, Economopoulos T, Tsavdaridis D, Papakostas P, Bacoyiannis C, Dimopoulos M. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2002 Sep 1; 20\(17\):3578-85.](#)
18. [Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F, Smit H, Gaafar R, Biesma B, Manegold C, Neymark N, Giaccone G; European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. J Clin Oncol. 2003 Nov 1; 21\(21\):3909-17.](#)
19. [Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha HN, Pirker R, Berthet P, Breau JL, Lianes P, Nicholson M, Ardizzoni A, Chemaissani A, Bogaerts J, Gallant G. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. Ann Oncol. 2002 Oct; 13\(10\):1539-49.](#)
20. [Baas P, Belderbos JS, Senan S, Kwa HB, van Bochove A, van Tinteren H, Burgers JA, van Meerbeeck JP. Concurrent chemotherapy \(carboplatin, paclitaxel, etoposide\) and involved-field radiotherapy in limited stage small cell lung cancer: a Dutch multicenter phase II study. Br J Cancer. 2006 Mar 13; 94\(5\):625-30.](#)
21. [Ettinger DS, Berkey BA, Abrams RA, Fontanesi J, Machtay M, Duncan PJ, Curran WJ Jr, Movsas B, Byhardt RW; Radiation Therapy Oncology Group 9609. Study of paclitaxel, etoposide, and cisplatin chemotherapy combined with twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited-stage small-cell lung cancer: a Radiation Therapy Oncology Group 9609 phase II study. J Clin Oncol. 2005 Aug 1; 23\(22\):4991-8. Epub 2005 Jun 6.](#)
22. [Vieitez JM, Valladares M, Gracia M, Gonzalez-Baron M, Martin G, Mel JR, Rodriguez R, Constenla M, Gomez Aldavari JL, Dominguez S, Dorta J, Garcia-Giron C, Lopez R, Sevilla I, Esteban E, Anton LM, Pelaez I, Lopez E, Lacave AJ. Phase II study of carboplatin and 1-h intravenous etoposide and paclitaxel in a novel sequence as first-line treatment of patients with small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2003 Jan; 39\(1\):77-84.](#)
23. [Reck M, Jagos U, Grunwald F, Kaukel E, Koschel G, von Pawel J, Hessler S, Gatzemeier U. Long-term survival in SCLC after treatment with paclitaxel, carboplatin and etoposide--a phase II study. Lung Cancer. 2003 Jan; 39\(1\):63-9.](#)
24. [Bremnes RM, Sundstrom S, Vilsvik J, Aasebo U; Norwegian Lung Cancer Study Group. Multicenter phase II trial of paclitaxel, cisplatin, and etoposide with concurrent radiation for limited-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2001 Aug 1; 19\(15\):3532-8.](#)

25. [Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes M, Tsiadaki X, Stavrakakis J, Kouroussis C, Kakolyris S, Bania E, Jordanoglou J, Agelidou M, Vlachonicolis J, Georgoulas V; Greek Lung Cancer Cooperative Group. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2001 Apr; 12\(4\):463-70.](#)
26. [Levitan N, Dowlati A, Shina D, Craffey M, Mackay W, DeVore R, Jett J, Remick SC, Chang A, Johnson D. Multi-institutional phase I/II trial of paclitaxel, cisplatin, and etoposide with concurrent radiation for limited-stage small-cell lung carcinoma. J Clin Oncol. 2000 Mar; 18\(5\):1102-9.](#)
27. [Hainsworth JD, Gray JR, Stroup SL, Kalman LA, Patten JE, Hopkins LG, Thomas M, Greco FA. Paclitaxel, carboplatin, and extended-schedule etoposide in the treatment of small-cell lung cancer: comparison of sequential phase II trials using different dose-intensities. J Clin Oncol. 1997 Dec; 15\(12\):3464-70.](#)
28. [Glisson BS, Kurie JM, Perez-Soler R, Fox NJ, Murphy WK, Fossella FV, Lee JS, Ross MB, Nyberg DA, Pisters KM, Shin DM, Hong WK. Cisplatin, etoposide, and paclitaxel in the treatment of patients with extensive small-cell lung carcinoma. J Clin Oncol. 1999 Aug;17\(8\):2309-15.](#)
29. [Kelly K, Lovato L, Bunn PA Jr, Livingston RB, Zangmeister J, Taylor SA, Roychowdhury D, Crowley JJ, Gandara DR; Southwest Oncology Group. Cisplatin, etoposide, and paclitaxel with granulocyte colony-stimulating factor in untreated patients with extensive-stage small cell lung cancer: a phase II trial of the Southwest Oncology Group. Clin Cancer Res. 2001 Aug; 7\(8\):2325-9.](#)
30. [Niell HB, Herndon JE 2nd, Miller AA, Watson DM, Sandler AB, Kelly K, Marks RS, Perry MC, Ansari RH, Otterson G, Ellerton J, Vokes EE, Green MR; Cancer and Leukemia Group. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. J Clin Oncol. 2005 Jun 1; 23\(16\):3752-9.](#)
31. [Kubota K, Kawahara M, Ogawara M, Nishiwaki Y, Komuta K, Minato K, Fujita Y, Teramukai S, Fukushima M, Furuse K; Japan Multi-National Trial Organisation. Vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol. 2008 Dec;9\(12\):1135-42.](#)
32. [Belani CP, Lee JS, Socinski MA, Robert F, Waterhouse D, Rowland K, Ansari R, Lilenbaum R, Natale RB. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Ann Oncol. 2005 Jul;16\(7\):1069-75.](#)
33. [Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, Matano E, Boni C, Marangolo M, Faiella G, Altavilla G, Adamo V, Ceribelli A, Clerici M, Di Costanzo F, Frontini L, Tonato M; Italian Lung Cancer Project. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2002 Nov 1;20\(21\):4285-91.](#)
34. [Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, Ramsey SD, Wozniak AJ, Weiss GR, Moore DF, Israel VK, Livingston RB, Gandara DR. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. J Clin Oncol. 2001 Jul 1;19\(13\):3210-8.](#)

▶ TAXOTERE® - DOCETAXEL	
Nom commercial	TAXOTERE®
Dénomination commune internationale	DOCETAXEL
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	SANOFI-AVENTIS
Présentation	Solution à diluer et solvant pour perfusion, 20mg/2ml et 80mg/8ml
Première publication	Juillet 2007
Révision	Décembre 2008 (mise à jour des AMM) Avril 2009

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

- Taxotere® en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résécables, localement avancées ou métastatiques, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.
- Taxotere® est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancées ou métastatiques, après échec d'une chimiothérapie antérieure.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résécable ou métastatique, en 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie, en association à carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine.
- Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résécable ou métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie en association à gemcitabine, en cas de contre-indication documentée aux sels de platine.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

## ARGUMENTAIRE

### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résecable ou métastatique, en 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie, en association à carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine

L'association docetaxel-carboplatine a été évaluée dans l'essai du *TAX26 study group* publié en 2003 [1]. Il s'agit d'un essai de phase III conduit chez des patients atteints d'un CBPNC localement avancé ou métastatique (Stade IIIB ou IV) dont l'objectif était de comparer l'association docetaxel-sel de platine (cisplatine ou carboplatine) par rapport à vinorelbine-cisplatine notamment en terme d'efficacité. Le résumé de cet essai est présenté ci-après :

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Résultat
Fossella, 2003 [1]	Phase III randomisée comparant : - docetaxel - cisplatine (DC) vs vinorelbine-cisplatine (VC1)  Et  - docetaxel - carboplatine (DCb) vs vinorelbine-cisplatine (VC2)  chez 1218 patients naïfs de traitement avec un CBNPC avancé ou métastatique (stade IIIB ou IV).	Bras DC : docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines ;  Bras DCb : docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + carboplatine AUC 6 toutes les 3 semaines  Bras VC : vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> /semaine + cisplatine 100 mg /m <sup>2</sup> toutes les 4 semaines.	Survie médiane  Taux de réponse.	<u>Comparaison DC / VC</u> <i>Survie médiane :</i> DC : 11,3 mois VC1 : 10,1 mois avec p = 0,44 (hazard ratio 1,183 [IC 97,2 %, 0,989 à 1,416])  <i>Taux de survie à 2 ans :</i> DC : 21 % VC1 : 14 %  <i>Taux de réponse globale</i> DC : 31,6 % VC1 : 24,5 % avec p = 0,29  <u>Comparaison DCb / VC</u> <i>Survie médiane :</i> DCb : 9,4 mois VC2 : 9,9 mois avec p = 0,657 (hazard ratio 1,048 [IC 97,2 %, 0,877 à 1,253])  <i>Taux de réponse globale</i> DCb : 23,9 % VC2 : 24,5 %.

La survenue d'effets indésirables à type de neutropénies, thrombocytopénies, infections et neutropénies fébriles a été comparable entre les 3 bras. Des anémies de grade 3-4 et des nausées/vomissements ont été plus fréquents dans le bras VC par rapport à DC ou DCb.

Cette étude avait pour objectif de comparer un doublet docetaxel-sel de platine par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine. Les éléments de comparaison entre docetaxel-cisplatine et docetaxel-carboplatine sont indirects. En cas de contre-indication documentée à cisplatine, l'association de docetaxel-carboplatine peut être considérée comme une alternative acceptable chez des patients avec un CBNPC avancé ou métastatique et non pré-traités.

Expertise de la sécurité et de la tolérance : l'association docetaxel-carboplatine fait apparaître un profil de risque sensiblement équivalent entre les trois bras excepté pour le paramètre thrombocytopénie (7 % pour docetaxel-carboplatine versus 2,7 % pour docetaxel-cisplatine et 3,8 % pour vinorelbine-cisplatine). En termes de toxicité, cet essai ne montre pas de différence importante entre les protocoles testés. En cas de contre-indication à cisplatine, il n'y a pas d'objection de sécurité quant à l'utilisation de carboplatine.

### Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résécable ou métastatique en 1ère ligne de chimiothérapie, en association à gemcitabine en cas de contre-indication documentée aux sels de platine

L'association docetaxel+gemcitabine a été étudiée dans plusieurs études dont 2 études de phase III détaillées ci-dessous.

Une première étude de phase III [2] randomisée a comparé l'association gemcitabine+docetaxel *versus* cisplatine+vinorelbine chez 311 patients naïfs de traitement (155/156) avec un CBNPC avancé stade IIIb ou métastatique stade IV.

Le schéma posologique a été :

- groupe GD : gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 30 min à J1 et J8 + docetaxel 85 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 1 h à J8, toutes les 3 semaines, 8 cycles ;
- groupe CV : cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 1 à 2 heures à J1 + vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 10-20 min à J1-J8-J15 et J22, toutes les 4 semaines, 6 cycles ; soit un traitement de 24 semaines dans les 2 groupes.

1 333 cycles ont été administrés : 735 pour le groupe GD et 598 pour le groupe CV. Le nombre moyen de cycles administrés dans le groupe GD a été significativement plus élevé que dans le groupe CV ( $p < 0.001$ ). Le pourcentage de réduction de dose a été plus faible dans le groupe GD que dans le groupe CV (8,5 % *vs* 17 %). La survie sans progression de la maladie a été de 4,2 mois dans le groupe GD *vs* 4 mois dans le groupe CV ( $p = 0,65$ ) ; il n'y a pas de différence significative.

Pour le groupe GD par rapport au groupe CV, le taux de risque pour la survie sans progression de la pathologie a été de 1,04 (IC 95 % ; 0,83-1,32). La survie médiane a été de 11,1 mois pour le groupe GD *vs* 9,6 mois pour le groupe CV ( $p = 0,47$ ). Le taux de survie à 1 an a été de 46 % pour le groupe GD *vs* 42 % pour le groupe CV.

Pour le groupe GD par rapport au groupe CV, le taux de risque pour la survie globale a été de 0.90 (IC 95 % ; 0,70-1,16). Pour le taux de réponse objective, il n'y a pas eu de différence statistique (31 % pour GD *vs* 35,9 % pour CV). 2,6 % des patients ont eu une réponse complète dans le groupe CV *vs* 0 pour le groupe GD.

En termes de qualité de vie, aucune différence significative n'a été rapportée entre les 2 groupes.

En termes de toxicité, la myélosuppression a été plus fréquente dans le groupe CV que dans le groupe GD, notamment anémie et neutropénie : neutropénie de grade 3 ou 4 : 81 patients (52,3 %) pour le groupe GD versus 130 patients (83,3 %) pour le groupe CV ;  $p < 0,001$ .

Le nombre d'effets indésirables sévères liés ou probablement liés au traitement a été plus faible pour le groupe GD comparé au groupe CV : 21,9 *vs* 35,9 %,  $p = 0.007$ .

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Résultat
Pujol JL 2005 [2]	phase III randomisée a comparant gemcitabine+ docetaxel (GD) versus cisplatine + vinorelbine (CN) chez 311 patients naïfs de traitement (155/156) avec un CBNPC stade IIIb ou IV.	Bras GD : gemcitabine 1 000 mg/m <sup>2</sup> en IV sur 30 min à J1 et J8 + docetaxel 85 mg/m <sup>2</sup> en IV sur 1 h à J8, toutes les 3 semaines, 8 cycles ;  Bras CV : cisplatine 100 mg/m <sup>2</sup> en IV sur 1 à 2 heures à J1 + vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> en IV sur 10-20 min à J1-J8-J15 et J22, toutes les 4 semaines, 6 cycles.	Survie sans progression  Médiane de survie  Taux de réponse  Mesure de la qualité de vie.	Survie sans progression : 4,2 mois groupe GD vs 4 mois dans groupe CV (p = 0,65) ;  Survie médiane : 11,1 mois ds groupe GD vs 9,6 mois ds groupe CV (p = 0,47).  Taux de survie à 1 an : 46 % ds groupe GD vs 42 % ds groupe CV.  Taux de réponse objective : pas de différence statistique (31 % pour GD vs 35,9 % pour CV).  En termes de qualité de vie, aucune différence significative entre les 2 groupes.

La seconde étude de phase III randomisée (Georgoulis et al) a comparé l'association docetaxel+gemcitabine *versus* vinorelbine+cisplatine, 413 patients naïfs de traitement avec un CBNPC avancé.

Le traitement a été :

- o bras DG : gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 30 min J1 et J8 + docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> J8 en IV sur 1 h ;
- o bras VC : vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> en IV sur 30 min J1 et J8 + cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> à J8
- o Association à GCSF 150 µg/m<sup>2</sup> SC de J9-J15.

Le cycle a été répété toutes les 3 semaines. La survie médiane a été de 9,0 mois dans le bras DG (0,5 à 43,4 mois) vs 9,7 mois dans le bras VC (0,5 à 38 mois) avec p = 0,965.

Le taux de survie à 1 an a été de 34,3 % dans le bras DG vs 40,8 % dans le bras VC et à 2 ans de 14,1 % dans le bras DG vs 11,3 % dans le bras VC.

Le taux de réponse a été : bras DG = 30 % (IC95 % ; 23,9 % - 36,3 %) vs bras VC = 39,2 % (IC 95 % ; 32,5 % - 45,9 %) (p = 0.053) avec une durée médiane de réponse de 5 mois pour le bras DG vs 6 mois pour le bras VC.

Le temps médian jusqu'à progression de la maladie (« time to tumor progression = TTP ») a été de 4,0 mois pour le bras DG vs 5,0 mois pour le bras VC (p = 0,456). La comparaison de toxicité entre le bras DG et le bras VC a montré une fréquence d'effets indésirables plus importante dans le groupe VC :

- o anémie grade 2 à 4 : 34 % vs 55 % (p = 0,0001),
- o neutropénie de grade 3 à 4 : 16 % vs 37 % (p = 0,0001),
- o neutropénie fébrile : 6 % vs 11 % (p = 0,009),
- o nausées et vomissements de grade 3 à 4 : 1 % vs 5 % (p = 0,003).

En termes de qualité de vie, dans le groupe DG, il y a eu une amélioration pour :

- l'hémoptysie : score avant chimio = 1,99 vs score après chimio = 0,54 ; p = 0,042
- la douleur : score avant chimio = 3,46 vs score après chimio = 1,5 ; p = 0,039

Dans le groupe VC, aucune amélioration de la qualité de vie n'a été rapportée.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Résultat
Georgoulis 2005 [3]	phase III randomisée comparant gemcitabine + docetaxel (DG) <i>versus</i> vinorelbine + cisplatine (VC), chez 413 patients naïfs de traitement avec un CBNPC avancé.	Bras DG : gemcitabine 1 000 mg/m <sup>2</sup> en IV sur 30 min J1 et J8 + docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> J8 en IV sur 1 h ;  Bras VC : vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> en IV sur 30 min J1 et J8 + cisplatine 80 mg/m <sup>2</sup> à J8  Association à GCSF 150 µg/m <sup>2</sup> SC de J9-J15.	Survie médiane  Taux de réponse  Délai médian de progression.	Survie médiane : 9,0 mois ds bras DG (0,5 à 43,4 mois) vs 9,7 mois ds bras VC (0,5 à 38 mois) avec p = 0,965.  Taux de survie à 1 an : 34,3 % ds bras DG vs 40,8 % ds bras VC Taux de survie à 2 ans : 14,1 % ds bras DG vs 11,3 % ds bras VC.  Taux de réponse : bras DG = 30 % (IC 95 % ; 23,9-36,3 %) vs bras VC = 39,2 % (IC 95 % ; 32,5 - 45,9 %) (p = 0,053)  Durée médiane de réponse : 5 mois ds bras DG vs 6 mois ds bras VC.  Délai médian de progression : 4 mois ds bras DG vs 5 mois ds bras VC (p = 0.456).

Le profil de risque qui ressort de l'utilisation de l'association docetaxel-gemcitabine correspond au profil observé pour chacun des produits, dans les autres indications.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, Mattson KV, Ramlau R, Szczesna A, Fidias P, Millward M, Belani CP. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. J Clin Oncol. 2003 Aug 15;21\(16\):3016-24. Epub 2003 Jul 1.](#)
2. [Pujol JL et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. Ann Oncol 2005 ; 16 \(4\) : 602-10.](#)
3. [Georgoulis V et al. Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2005 ; 23 \(13\) : 2937-45.](#)
4. [Georgoulis V, Papadakis E, Alexopoulos A. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. The Lancet vol 357, May 12th 2001](#)

# ANNEXE

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

ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 26/01/2009

---

### Cancer bronchique non à petites cellules en association avec carboplatine

Dans une étude de phase II randomisée (Scagliotti) datant de 2005, incluant 41 patients comparant l'association pemetrexed/carboplatine à pemetrexed/oxaliplatine, ces deux combinaisons ont une efficacité similaire avec un bon profil de toxicité.

Une autre étude de phase II (Zinner et al), publiée en 2005, et ayant inclus 50 patients, a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association pemetrexed/carboplatine en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules. Les résultats ont retrouvé un taux de réponse partielle de 24 % et un temps médian jusqu'à progression de 5,4 mois. Le taux de survie à 1 an a été de 56,0 % et la médiane de survie de 13,5 mois. Le taux de neutropénie grade 3-4 a été de 22 %.

Dans une étude de phase III (Gronberg) randomisée présentée à l'ASCO en 2007, incluant 446 patients comparant l'association pemetrexed-carboplatine à gemcitabine-carboplatine ayant comme critère de jugement principal la qualité de vie, il n'a pas été démontré de différence significative entre ces 2 régimes.

Ces trois études ne permettent pas de conclure sur le rapport bénéfice/risque de l'association pemetrexed/carboplatine. Il est donc nécessaire d'avoir d'autres données pour une évaluation pertinente du rapport bénéfices-risques.

### Mésothéliome pleural malin, en monothérapie

Une étude observationnelle, menée sur 812 patients (dont 493 ont été pré-traités et 319 non pré-traités), a évalué l'efficacité du pemetrexed en monothérapie (643 patients évaluable pour l'efficacité dont 247 non pré-traités et 396 pré-traités) ainsi que sa toxicité (812 patients évaluable).

Chez les patients non pré-traités (n = 247), le taux de réponse globale a été de 10,5 %, le temps médian jusqu'à progression de 6,0 mois et la médiane de survie de 14,1 mois.

Chez les patients pré-traités, évaluable pour l'efficacité (n = 396), le taux de réponse globale a été de 12,1 % et le temps médian jusqu'à progression de 4,9 mois. Les toxicités grade 3-4 les plus fréquentes ont été les neutropénies (moins de 18 %).

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG, Price A et al.: Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial.\) Clin Cancer Res. 2005, Jan 15; 11 \(2 Pt1\):690-6](#)
2. [Zinner RG, Fossella FV, Gladish GW, Glisson BS, Blumenschein GR Jr, Papadimitrakopoulou VA, Pisters KM, Kim ES, Oh YW, Peeples BO, Ye Z, Curiel RE, Obasaju CK, Hong WK, Herbst RS. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in the first-line treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. Cancer. 2005 Dec 1;104\(11\):2449-56](#)
3. [Gronberg BH, Bremnes R, Aasebo U et al.: Pemetrexed + carboplatin versus gemcitabine + carboplatin in the treatment of stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1, vol 25, n° 18S \(June 20, supplement\), 2007: 7517](#)
4. [Taylor P, Castagneto B, Dark G, Marangolo M, Scagliotti GV, van Klaveren RJ, Labianca R, Serke M, Schuette W, van Meerbeeck JP, Heigener D, Liu Y, Adachi S, Blatter J, von Pawel J. Single-agent pemetrexed for chemo-naïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access Program. J Thorac Oncol. 2008 Jul;3\(7\):764-71.](#)

## ▶ AVASTIN® - BEVACIZUMAB (CANCERS BRONCHIQUES ET MESOTHELIOMES PLEURAUX MALINS)

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après chimiothérapie antérieure

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

- Phase I : erlotinib 150 mg/jour VO+bevacizumab 15 mg/kg IV tous les 21 jours,
- Phase II : efficacité et tolérance du schéma posologique.

Il y a eu une réponse partielle chez 8 patients (20 % ; IC 95 % : 7,6 à 32,4 %) et la maladie est restée stable chez 26 patients (65 % ; IC 95 % : 50,2 à 79,8 %). La survie médiane a été 12,6 mois, et la survie sans progression de la maladie de 6,2 mois. Les effets indésirables rapportés ont été : éruption cutanée, diarrhée, protéinurie.

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

### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

### Cancer bronchique à petites cellules, en association au cisplatine

Un essai de phase III, portant sur 671 patients dont 645 patients évaluable, ayant fait l'objet d'un abstract, a comparé l'association irinotecan-cisplatine (bras IP) avec l'association etoposide-cisplatine (bras EP) chez des patients atteints de cancer bronchique à petites cellules. Les taux de réponse ont été supérieurs dans le bras IP par rapport au bras EP pour la réponse globale (59 % versus 55 %), pour la réponse complète (4 % versus 1 %) ainsi que pour la réponse partielle (55 % versus 54 %). Les résultats ont également été supérieurs pour le bras IP comparé au bras EP en termes de survie sans progression (médiane de 5,7 mois versus 5,2 mois), pour la survie globale (médiane de 9,7 mois versus 8,9 mois) et pour le taux de survie à un an (39 % versus 33 %).

La toxicité hématologique a été plus importante pour le bras EP, avec des taux de neutropénie grade 3-4 de 64 % versus 33 % pour le bras IP, des taux de thrombopénie grade 3-4 de 14 % pour le bras EP versus 3,5 % pour le bras IP. Cependant le nombre de décès liés au traitement a été supérieur pour le bras IP avec 12 décès versus 8 décès dans le bras EP. La toxicité digestive a également été supérieure dans le bras IP avec 19 % de diarrhée grade 3-4, versus 3 % dans le bras EP.

Malgré les résultats obtenus pour l'efficacité de l'association irinotecan-cisplatine, sa supériorité par rapport à celle de l'association etoposide-cisplatine n'a pas été démontrée. De plus la toxicité a été plus importante pour l'association irinotecan-cisplatine que pour l'association etoposide-cisplatine en termes de décès liés au traitement et de toxicité digestive.

De plus une étude de phase II (Hanna et al) datant de 2006 et une étude de phase III datant de 2002 (Noda et al), comparant l'association irinotecan-cisplatine à etoposide-cisplatine ne rapporte pas de différence significative en termes d'efficacité.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
Natale RB ASCO 2008	Phase III, randomisée n = 671 (dont 645 patients éligibles) Cancer bronchique à petites cellules.	<u>Bras IP (n = 323) :</u> irinotecan 60 mg/m <sup>2</sup> à J1, J8, J15 + cisplatine 60 mg/m <sup>2</sup> à J1, toutes les 4 semaines.  <u>Bras EP (n = 322) :</u> Etoposide : 100 mg/m <sup>2</sup> à J1, J3 + cisplatine : 80 mg/m <sup>2</sup> à J1 ; toutes les 3 semaines.	<u>Taux de réponse :</u> Réponse globale : - bras IP : 59 % - bras EP : 55 %  -Réponse partielle : - bras IP : 55 % - bras EP : 54 %  Réponse complète : - bras IP : 4 % - bras EP : 1 %  Médiane de survie sans progression : - bras IP : 5,7 mois - bras EP : 5,2 mois  Médiane de survie globale : - bras IP : 9,7 mois - bras EP : 8,9 mois  Taux de survie à un an : - bras IP : 39 % - bras EP : 33 %.	<u>Toxicités grade 3-4 :</u>  Neutropénie : - bras IP : 33 % - bras EP : 64 %  Thrombocytopénie : - bras IP : 3.5 % - bras EP : 14 %  Diarrhée : - bras IP : 19 % - bras EP : 3 %  Infection : - bras IP : 12 % - bras EP : 18 %  Décès lié au traitement : - bras IP : 12 - bras EP : 8.

Par conséquent, les données actuelles sur l'association irinotecan-cisplatine en traitement des cancers bronchiques à petites cellules ne permettent pas d'évaluer de façon pertinente le rapport bénéfices-risques. D'autres données sont donc nécessaires pour évaluer le rapport bénéfices-risques dans cette situation.

#### Cancer bronchique à petites cellules, avancé, en association au carboplatine

Un seul essai de phase III publié (Hermes et al) a été retrouvé sur l'utilisation de l'association irinotecan-carboplatine dans le cancer bronchique à petites cellules.

Cet essai a inclus 220 patients dont 209 évaluable, ayant un cancer bronchique à petites cellules au stade avancé, et a évalué l'association irinotecan-carboplatine (bras IC) en comparaison à l'association etoposide-carboplatine (bras EC).

Les résultats ont montré une survie globale inférieure dans le bras EC par rapport au bras IC (HR : 1,41 ; IC 95 % : 1,06 à 1,96). La survie médiane a été de 8,5 mois pour le bras IC et de 7,1 mois pour le bras EC. Le taux de survie à 1 an a été de 34 % pour le bras IC et de 24 % pour le bras EC. Le taux de réponse complète a été de 17,1 % dans le bras IC et de 6,7 % dans le bras EC.

Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux bras concernant les résultats d'hématotoxicité grade 3-4. La toxicité digestive a été plus importante dans le bras IC avec un taux de diarrhée grade 3-4 de 11 % dans le bras IC et de 1 % dans le bras EC.

Il n'y a pas eu de différence significative observée en termes de qualité de vie entre les 2 bras.

Ces données sont actuellement insuffisantes pour l'évaluation pertinente du rapport bénéfices-risques dans cette situation.

#### Cancer bronchiques non à petites cellules, avancé, en association au cisplatine

Deux essais de phase III ont été publiés sur l'utilisation de l'association irinotecan-cisplatine en traitement des cancers bronchiques non à petites cellules au stade avancé.

L'essai de Ohe et al, incluant 602 patients japonais, a comparé l'association irinotecan-cisplatine (IP) à trois autres associations : carboplatine paclitaxel (TC), gemcitabine-cisplatine (GP), et vinorelbine-cisplatine (NP).

Il s'agit d'un essai de non-infériorité mené chez des patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules au stade avancé et non pré-traités, avec pour bras de référence, celui traité par Irinotecan-cisplatine.

Cet essai n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative pour le taux de réponse et la survie globale, entre les quatre bras. Le taux de réponse global a été de 31 % pour le bras IC, versus 32,4 % pour le bras TC, 30,1 % pour le bras GP et 33,1 % pour le bras NP. Le taux de survie à 1 an a été de 59,2 % pour le bras IP, 51,0 % pour le bras TC, 59,6 % pour le bras GP et de 48,3 % pour le bras NP. Toutefois, la non-infériorité en termes d'efficacité des associations TC, GP, et NP par rapport à IC, restait à confirmer. Il n'a pas été observé de toxicité majeure avec les quatre associations.

L'essai de phase III randomisé, de Negoro et al, qui a inclus 398 patients atteints de cancer non à petites cellules au stade avancé, a, quant à lui, comparé l'efficacité de l'association irinotecan-cisplatine (CPT-P), à celle de l'association vindésine-cisplatine (VDS-P) et à celle de l'irinotecan (CPT) en monothérapie.

Les résultats ont montré une médiane de survie de 50 semaines pour l'association CPT-P, de 45,6 semaines pour l'association VDS-P et de 46 semaines pour l'irinotecan en monothérapie (CPT). Le taux de réponse a été de 43,7 % pour le bras CPT-P, de 31,7 % pour le bras VDS-P et de 20,5 pour le

bras CPT. Les toxicités les plus fréquentes ont été des neutropénies grade 4, observées à 37 % dans le bras CPT-P, à 54 % dans le bras VDS-P, et 8 % dans le bras CPT, ainsi que des diarrhées grade 3-4 observées chez 12 % des patients du bras CPT-P, 3 % des patients du bras VDS-P et 15 % des patients du bras CPT.

Les données publiées actuellement ne sont pas suffisantes pour établir de façon pertinente le rapport bénéfices-risques dans cette situation.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Natale RB, Lara NP, Chansky K, Crowley JJ, Jett JR, Carleton JE, Kuebler JP, H. J. Lenz HJ, Mack PC, Gandarab DG. S0124: A randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin \(IP\) with etoposide/cisplatin \(EP\) in patients \(pts\) with previously untreated extensive stage small cell lung cancer \(E-SCLC\). ASCO 2008, abstr. 7512.](#)
2. [Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, Fukuoka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T, Yamamoto S, Saijo N; Japan Clinical Oncology Group. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002 Jan 10;346\(2\):85-91.](#)
3. [Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, Einhorn L, Guthrie T Jr, Beck T, Ansari R, Ellis P, Byrne M, Morrison M, Hariharan S, Wang B, Sandler A. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006 May 1;24\(13\):2038-43.](#)
4. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, Ek L, Fluge S, Sederholm C, Sundstrøm S, Thaning L, Vilsvik J, Aasebø U, Sörenson S. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2008 Sep 10;26(26):4261-7.
5. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, Nishiwaki Y, Saijo N, Ariyoshi Y, Fukuoka M. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. Ann Oncol. 2007 Feb;18(2):317-23. Epub 2006 Nov 1.
6. Negoro S, Masuda N, Takada Y, Sugiura T, Kudoh S, Katakami N, Ariyoshi Y, Ohashi Y, Niitani H, Fukuoka M; CPT-11 Lung Cancer Study Group West. Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. Br J Cancer. 2003 Feb 10;88(3):335-41.

## Cancer bronchique non à petites cellules

### *En association avec vinorelbine*

Une première étude de phase I/II avait permis d'évaluer la tolérance de l'association oxaliplatine-vinorelbine. Le rapport efficacité/tolérance de cette association chez des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique (stades IIIB et IV) naïfs de traitement a été évalué au cours d'un essai ouvert de phase II (n = 28). Le taux de réponse a été de 35 % et la médiane de survie de 9,8 mois.

### *En association avec gemcitabine*

Une première étude de phase I/II avait permis d'évaluer la tolérance de l'association oxaliplatine-gemcitabine ainsi que la dose recommandée. Le rapport efficacité/tolérance de cette association a été évalué au cours d'un essai de phase II ouvert chez 32 patients ayant (25 %) ou n'ayant pas (75%) reçu de chimiothérapies antérieures et atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique (stades IIIB et IV). Parmi ces patients, 16 % ont eu une réponse partielle et 19 % ont eu une réponse mineure. La toxicité a été principalement hématologique.

Les auteurs concluent que l'association présente une certaine efficacité et un profil de tolérance acceptable mais estiment que de nouvelles évaluations sont nécessaires. Un nouvel essai ouvert de phase II a évalué l'efficacité et la tolérance de cette même association en 1<sup>ère</sup> ligne du CBNPC (stades IIIB et IV) sur un total de 60 patients. Le taux de réponse globale a été de 25 %. La médiane de survie a été de 7,3 mois. La toxicité a été hématologique et non hématologique (nausées/vomissements, neurotoxicité).

### *En association à paclitaxel*

L'efficacité de l'association oxaliplatine-paclitaxel a été évaluée chez des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique (stades IIIB et IV) naïfs de traitement au cours d'un essai ouvert de phase II (n=38). Le taux de réponse objective a été de 34,2 % et la médiane de survie de 9,2 mois. La toxicité a été hématologique (dont neutropénie grade 4) et non hématologique (neurotoxicité grades 1 et 2).

### *En association au docetaxel*

L'association oxaliplatine-docetaxel n'a été évaluée qu'au cours d'un essai de phase I et un essai de phase II non comparatif.

### *En monothérapie*

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

### *Conclusion*

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

## Mésothéliome pleural malin après chimiothérapie antérieure et en association au raltitrexed

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

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Monnet I, Soulie P, de Cremoux H, Saltiel-Voisin S, Bekradda M, Saltiel JC, Brain E, Dupont-Andre G, Cvitkovic E. Phase I/II study of escalating doses of vinorelbine in combination with oxaliplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2001 Jan 5;19\(2\):458-63.](#)
2. [Monnet I, de CH, Soulie P, Saltiel-Voisin S, Bekradda M, Saltiel JC, Brain E, Rixe O, Yataghene Y, Misset JL, Cvitkovic E. Oxaliplatin plus vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: final results of a multicenter phase II study. Ann Oncol. 2002 Jan;13\(1\):103-7.](#)
3. [Faivre S, Le Chevalier T, Monnerat C, Lokiec F, Novello S, Taieb J, Pautier P, Lhomme C, Ruffie P, Kayitalire L, Armand JP, Raymond E. Phase I-II and pharmacokinetic study of gemcitabine combined with oxaliplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer and ovarian carcinoma. Ann Oncol. 2002 Sep;13\(9\):1479-89.](#)
4. [Franciosi V, Barbieri R, Aitini E, Vasini G, Cacciani GC, Capra R, Camisa R, Cascinu S. Gemcitabine and oxaliplatin: a safe and active regimen in poor prognosis advanced non-small cell lung cancer patients. Lung Cancer. 2003 Jul;41\(1\):101-6.](#)
5. [Cappuzzo F, Novello S, De Marinis F, Franciosi V, Maur M, Ceribelli A, Lorusso V, Barbieri F, Castaldini L, Crucitta E, Marini L, Bartolini S, Scagliotti GV, Crino L. Phase II study of gemcitabine plus oxaliplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. Br J Cancer. 2005 Jul 11;93\(1\):29-34.](#)
6. [Winegarden JD, Mauer AM, Otterson GA, Rudin CM, Villalona-Calero MA, Lanzotti VJ, Szeto L, Kasza K, Hoffman PC, Vokes EE; University of Chicago Phase II Network; Ohio State University. A phase II study of oxaliplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2004 Jun;15\(6\):915-20.](#)
7. [Kouroussis C, Agelaki S, Mavroudis D, Kakolyris S, Androulakis N, Kalbakis K, Souglakos J, Mallas K, Bozionelou V, Pallis A, Adamtziki H, Georgoulis V. A dose escalation study of docetaxel and oxaliplatin combination in patients with metastatic breast and non-small cell lung cancer. Anticancer Res. 2003 Jan-Feb;23\(1B\):785-91.](#)
8. [Raez LE, Santos ES, Lopes G, Rosado MF, Negret LM, Rocha-Lima C, Tolba K, Farfan N, Hamilton-Nelson K, Silva O, Roman E. Efficacy and safety of oxaliplatin and docetaxel in patients with locally advanced and metastatic non-small-cell lung cancer \(NSCLC\). Lung Cancer. 2006 Sep;53\(3\):347-53. Epub 2006 Jul 17.](#)
9. [Monnet I, Brienza S, Hugret F, Voisin S, Gastiaburu J, Saltiel JC, Soulie P, Armand JP, Cvitkovic E, de Cremoux H. Phase II study of oxaliplatin in poor-prognosis non-small cell lung cancer \(NSCLC\). ATTIT. Association pour le Traitement des Tumeurs Intra Thoraciques. Eur J Cancer. 1998 Jun;34\(7\):1124-7.](#)
10. [Fennell DA, C Steele JP, Shamash J, Sheaff MT, Evans MT, Goonewardene TI, Nystrom ML, Gower NH, Rudd RM. Phase II trial of vinorelbine and oxaliplatin as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2005 Feb;47\(2\):277-81.](#)
11. [Schutte W, Blankenburg T, Lauerwald K, Schreiber J, Bork I, Wollscgkaeger B, Treutler D, Schneider CP, Bonner R. A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. Clin Lung Cancer. 2003 Mar;4\(5\):294-7.](#)
12. [Fizazi K, Doubre H, Le Chevalier T, Riviere A, Viala J, Daniel C, Robert L, Barthelemy P, Fandi A, Ruffie P. Combination of raltitrexed and oxaliplatin is an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study. J Clin Oncol. 2003 Jan 15;21\(2\):349-54.](#)

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, en 1<sup>ère</sup> ligne, en association avec cisplatine et vinorelbine, chez des patients avec une surexpression du récepteur à l'EGF prouvée par immuno-histochimie

Ces situations se basent sur l'étude FLEX dont les résultats ont fait l'objet d'une présentation en séance plénière en juin 2008 au congrès de l'ASCO (*R. Pirker et al, ASCO annual meeting, Chicago*).

#### *Methodologie*

Il s'agit d'un essai clinique de phase III, en ouvert, multicentrique et randomisé dont l'objectif était de comparer l'association cisplatine-vinorelbine-cetuximab (CVC) à l'association cisplatine-vinorelbine (CV) chez des patients ayant un CBNPC localement avancé ou métastatique (sans métastase cérébrale), non opérable et non résecable (stade IIIb ou IV), surexprimant le récepteur à l'EGF (prouvé par immunohistochimie).

Les traitements reçus ont été :

- bras CVC :
  - o cisplatine : 80 mg/m<sup>2</sup> à J1
  - o vinorelbine : 25 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8 toutes les 3 semaines jusqu'à 6 cycles
  - o cetuximab : 400 mg/m<sup>2</sup> la 1<sup>ère</sup> semaine puis 250 mg/m<sup>2</sup> les semaines suivantes, jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité jugée inacceptable par l'investigateur.
  
- bras CV
  - o cisplatine
  - o vinorelbine
  - toutes les 3 semaines jusqu'à 6 cycles

Les critères d'évaluation ont été :

- critère de jugement principal : la survie globale
- critères de jugement secondaires : la survie sans progression, le taux de réponse, le contrôle de la maladie, la tolérance et la qualité de vie

Des analyses en sous-groupe ont été réalisées (histologie, ethnique, ...).

#### *Résultats*

Un total de 1 125 patients a été randomisé. L'âge médian des patients était de 69 ans dans le bras CVC et de 70 ans dans le bras CV. Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes, de même que l'exposition aux traitements. La seule différence entre les bras a résidé dans les traitements reçus pour les lignes ultérieures (17 % des patients ayant reçus des inhibiteurs de la tyrosine kinase dans le bras CVC versus 27 % dans le bras CV).

Pour l'ensemble de la population, la survie globale a été supérieure dans le bras CVC par rapport au bras CV (11,3 mois versus 10,1 ; HR = 0,871 ; p = 0,044).

Le bénéfice sur la survie a été retrouvé dans les analyses en sous-groupes en fonction du performance status, de l'histologie, du sexe, de l'âge, du tabagisme, du stade tumoral.

En revanche, des différences ont été retrouvées selon les facteurs ethniques.

Dans le sous-groupe de patients asiatiques (n = 121), la survie globale a été de 17,6 mois dans le bras CVC et de 20,4 mois dans le bras CV (p > 0,05).

Dans le sous-groupe de patients caucasiens (n = 946), la survie globale a été de 10,5 mois dans le bras CVC et de 9,1 mois dans le bras CV (p = 0,003).

Par rapport aux critères secondaires, le schéma CVC a été supérieur au schéma CV sur le taux de réponse (36 % vs 29 % ;  $p = 0,012$ ) ainsi que le temps jusqu'à échec du traitement (4,2 mois vs 3,7 mois ;  $p = 0,015$ ). En revanche, il n'a pas été retrouvé de différence sur la survie sans progression.

Les données de tolérance indiquent un taux de survenue d'effets indésirables de grade 3 ou 4 supérieur dans le bras CVC par rapport au bras CV (91 % vs 86 %), ceci concernant en particulier :

- les neutropénies fébriles (22 % vs 15 %),
- les rashs acnéiformes (10 % vs < 1 %),
- les diarrhées (5 % vs 2 %),
- les réactions liées à la perfusion (4 % vs < 1 %).

En conclusion, les résultats montrent un bénéfice en terme de survie globale à l'utilisation de la combinaison CVC par rapport à CV dans le CBNPC localement avancé ou métastatique sur-exprimant le récepteur à l'EGF. Ces résultats préliminaires suggèrent en outre une meilleure efficacité chez les patients d'origine caucasienne que chez les patients d'origine asiatique. Cependant il est nécessaire de disposer de données supplémentaires pour conclure sur le rapport bénéfices-risques de cette association.

L'intérêt de rechercher une mutation du gène KRAS a été validé dans le cadre de l'utilisation de cetuximab dans le cancer colorectal. Il n'existe à ce jour pas d'argument similaire dans le CBNPC.

Un autre essai (phase II) évalue l'ajout de cetuximab à cisplatine et vinorelbine (Rosell, 2008). Les conclusions démontrent une efficacité supérieure en faveur de l'ajout de cetuximab mais des données complémentaires dans des études plus larges sont nécessaires pour une évaluation pertinente du rapport bénéfices-risques.

**Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, en 1<sup>ère</sup> ligne, en association avec d'autres doublets à base de sels de platine que cisplatine-vinorelbine**

L'essai de phase II de Butts et al, a évalué l'ajout du cetuximab à l'association gemcitabine avec cisplatine ou carboplatine (Butts, 2007) en 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie dans les CBNPC.

L'essai de phase II de Robert et al, essai incluant 35 patients, a également évalué l'association cetuximab-gemcitabine-carboplatine. Bien que les résultats aient retrouvé une efficacité avec l'ajout de cetuximab, des données supplémentaires sont nécessaires pour évaluer le rapport bénéfices-risques.

L'efficacité et la tolérance du cetuximab ont également été évaluées dans une étude de phase III nord-américaine comparant l'association carboplatine-taxane-cetuximab (CTC) versus carboplatine-taxane (CT) chez 676 patients avec un CBNPC localement avancé ou métastatique (essai BMS 099, T. Lynch et al, communication orale, *12th world conference on lung cancer, 2007*).

Les critères d'évaluation ont été :

- critère de jugement principal : la survie sans progression estimée par un comité indépendant de revue radiologique
- critères de jugement secondaires : la survie sans progression estimée par les investigateurs, la survie globale, le taux de réponse, le contrôle de la maladie, la tolérance et la qualité de vie.

Sur le critère principal, il n'a pas été montré de différence entre les 2 bras (4,4 mois dans bras CTC vs 4,24 mois dans bras CT,  $p = 0,2358$ ).

En revanche, lorsque la survie sans progression était estimée par les investigateurs, une différence significative a été trouvée (4,3 mois pour CTC vs 3,78 mois pour CT,  $p = 0,0015$ ).

Sur le critère survie globale, il n'a pas été trouvé de différence statistiquement significative (9,7 mois pour CTC vs 8,4 mois pour CT ; HR de 0,89 ; IC 95 % = 0,75-1,05 ;  $p = 0,17$ ).

Compte tenu de ces éléments, les données d'évaluation clinique de l'association carboplatine-taxane-cetuximab ne peuvent être considérées comme suffisantes.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Pirker R, Szczesna A, Von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, Park K, Gatzemeier U, Bajeta E, Emig M, Pereira JR. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine \(CV\) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer \(NSCLC\). J Clin Oncol 26: 2008 \(May 20 suppl; abstr 3\).](#)
2. [Rosell R, Robinet G, Szczesna A et al.: Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2008 Feb;19\(2\):362-9. Epub 2007 Oct 17](#)
3. [Butts CA, Bodkin D, Middleman EL et al.: Randomized phase II study of gemcitabine plus cisplatin or carboplatin \[corrected\], with or without cetuximab, as first-line therapy for patients with advanced or metastatic non small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007, Dec 20;25\(36\):5777-84 Erratum in J Clin Oncol. 2008 Jul 1;26\(19\):3295](#)
4. [Robert F, Blumenschein G, Herbst RS, Fossella FV, Tseng J, Saleh MN, Needle M. Phase I/IIa study of cetuximab with gemcitabine plus carboplatin in patients with chemotherapy-naive advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2005 Dec 20;23\(36\):9089-96.](#)

## Mésothéliome pleural malin (MPM)

Données disponibles : 3 études cliniques de phase II.

Une étude de phase II (Berghmans T et al) a étudié l'association cisplatine+epirubicine chez 69 patients avec MPM. 24 cycles ont été administrés. 63 patients ont été évaluables avec un taux de réponse de 19 % (IC 95 % : 9 - 29 %) et une survie médiane de 13,3 mois. Les principaux effets indésirables rapportés ont été : nausée et vomissement, neutropénie et alopecie.

Une seconde étude (Portalone L et al) a étudié l'association epirubicine+gemcitabine chez 28 patients chimio-naïfs avec MPM de stade III. Le traitement a été : epirubicine 100 mg/m<sup>2</sup> IV J1 + gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> IV à J1 et J8, toutes les 4 semaines ; 6 cycles.

2 patients (8 %) n'ont pas été évalués pour l'efficacité. Il y a eu 4 réponses partielles (14 %), 16 pathologies stables (69 %) et une progression de la maladie chez 3 patients (10 %). La survie médiane a été de 55 semaines (écart : 7-222), le délai médian jusqu'à progression de 30 semaines (écart 4-156), le taux de survie à 1 an de 32 % et à 2 ans de 11 %.

Une autre étude de phase II, d'Okuno et al, publiée en 2008 et menée sur 23 patients, a évalué l'efficacité de l'association gemcitabine-epirubicine chez les patients atteints de mésothéliome pleural malin, déjà pré-traités par une 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie (pas plus d'une ligne de chimiothérapie antérieure).

L'étude a comporté deux groupes de patients : un groupe traité avec une posologie de gemcitabine à raison de 1 000 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines et l'autre groupe traité par gemcitabine 750 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines.

Pour le groupe traité par gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup>, le taux de réponse a été de 13 % (IC 95 % : 3 à 34 %), la médiane de survie a été de 9,3 mois (IC 95 % : 7,4-10,7 mois) et le temps médian jusqu'à progression a été de 6,3 mois (IC 95 % : 3,0 à 7,6 mois).

Dans le groupe recevant de la gemcitabine à la posologie de 750 mg/m<sup>2</sup>, le taux de réponse a été de 7 % (IC 95 % : 0-28 %), la médiane de survie a été de 5,7 mois (IC 95 % : 4,7 à 8,7 mois) et le temps jusqu'à progression de 4,2 mois (IC 95 % : 2,7-5,6 mois).

En conclusion, seules trois études de phase II avec un faible taux de réponse (entre 7 et 19 % selon l'étude) sont disponibles. D'autres études sont nécessaires pour pouvoir conclure.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Berghmans T et al. A phase II study evaluating the cisplatin and epirubicin combination in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer 2005 ; 50 \(1\) : 75-82.](#)
2. [Portalone L et al. Epirubicin and gemcitabine as first-line treatment in malignant pleural mesothelioma. Tumori 2005 ; 91 \(1\) : 15-8.](#)
3. [Okuno SH, Delaune R, Sloan JA, Foster NR, Maurer MJ, Aubry MC, Rowland KM Jr, Soori GS, Nikcevich DA, Kardinal CG, Northfelt DW, Adjei AA; North Central Cancer Treatment Group. A phase 2 study of gemcitabine and epirubicin for the treatment of pleural mesothelioma: a North Central Cancer Treatment Study, N0021. Cancer. 2008 Apr 15;112\(8\):1772-9.](#)

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

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

## Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne en polychimiothérapie triplet+carboplatine et docetaxel ou+cisplatine et vinorelbine ou + autres

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

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

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

- GC : gemcitabine 1 250 mg/m<sup>2</sup> J1 et J8 + cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> J1 toutes les 3 semaines, 6 cycles ;
- GCV : gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> J1 et J8 + cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> J1 + vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> J1 et J8 toutes les 3 semaines, 6 cycles ;
- GV-VI : gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> + vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> J1 et J8, toutes les 3 semaines, 3 cycles puis vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> J1 et J8 + ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> J1, toutes les 3 semaines, 3 cycles ;
- Le taux de réponse a été significativement inférieur dans le doublet sans platine : GC 42 % ; GCV 41 % ; GV-VI 27 % ; GC vs GV-VI : p = 0.003.

Il n'y a pas de différence en termes de survie médiane ou de temps jusqu'à progression entre les différents groupes.

La toxicité a été plus importante pour le triplet GCV :

- neutropénie de grade 3 ou 4 : GC 32 % ; GCV 57 % ; GV-VI 27 % ; p < 0,05 ;
- neutropénie fébrile : GC 4 % ; GCV 19 % ; GV-VI 5 % ; p < 0,0001 ;
- thrombocytopénie de grade 3 ou 4 : GC 19 % ; GCV 23 % ; GV-VI 3 % ; p = 0,0001 ;
- vomissements de grade 3 ou 4 : GC 22 % ; GCV 32 % ; GV-VI 6 % ; p < 0,0001.

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

## Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) diffus

Une étude de phase II (Neubauer MA et al) a étudié l'association gemcitabine + carboplatine chez 69 patients naïfs de traitement (66 évaluable) avec un CBPC diffus : carboplatine (AUC = 5) à J1 + gemcitabine 1100 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8, tous les 21 jours pendant 4 cycles.

Il y a eu 2 réponses complètes (3,0 %), 26 réponses partielles (39,5 %) et 23 malades ont stabilisé leur pathologie (38,4 %). 15 patients ont eu une progression de la maladie (22,7 %). La survie médiane a été de 9,2 mois (1-22,6) avec un taux de survie à 1 an de 33 % et un délai médian de progression de 3,8 mois (1,0-9,9).

Une toxicité grade 3-4 a été rapportée : neutropénie (39,1 %), thrombocytopénie (31,9 %), anémie (13,0 %) et asthénie (4,3 %).

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

## Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) en 1<sup>ère</sup> ligne

Une étude de phase II, multicentrique (Italie), randomisée (De Marinis et al) a comparé gemcitabine+etoposide+cisplatine *versus* gemcitabine+cisplatine première ligne chez 140 patients naïfs de traitement avec un CBPC diffus de mauvais pronostic.

Les traitements étaient :

- GEC : cisplatine : 70 mg/m<sup>2</sup> J1 ; etoposide 50 mg/m<sup>2</sup> J1 à J3 ; gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> J1 et J8
- GC : cisplatine 70 mg/m<sup>2</sup> J1 + gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> J1 et J8 ; un cycle tous les 21 jours
- 626 cycles ont été administrés (303 GEC, 323 GC) avec une moyenne de 4 cycles par patient dans chaque bras.

Les taux de réponse objective ont été :

- 63 % (IC 95 % ; 49-71 %) pour GEC
- 57 % (IC 95 % ; 43-67 %) pour GC ; avec un taux de réponse complète plus élevé dans le groupe GEC (18,6 % vs 4,3 % pour GC).

Le délai de progression de la maladie a été similaire dans les 2 groupes : 6 mois (GEC) vs 7 mois (GC) ainsi que la survie médiane : 9,5 mois (GEC) vs 10 mois (GC) ; les taux de survie à 1 an : GEC 50 % vs GC 48 % et à 2 ans : GEC 9% vs GC 7 %.

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

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

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

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

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

## Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) après chimiothérapie antérieure, en monothérapie

Données disponibles : études de phase II.

Une étude de phase II (Hoang T et al) a étudié la gemcitabine en monothérapie chez 27 patients en rechute avec un CBPC (2<sup>ème</sup> ligne).

Le schéma posologique a été le suivant : gemcitabine 1 250 mg/m<sup>2</sup> IV à J1 et J8, toutes les 3 semaines.

Sur les 24 patients qui ont reçu au moins 2 cycles de gemcitabine, seulement 3 ont stabilisé leur pathologie après 6 cycles, alors que 21 ont progressé. Le délai de progression a été de 6 semaines chez les patients dits « sensibles » (groupe S) et de 5,6 semaines chez les patients « résistants » (groupe R), avec une survie médiane pour les patients « sensibles » et « résistants » 8,8 mois et 4,2 mois respectivement, soit 6,4 mois en global.

Le taux de survie à 1 an a été de 33 % pour le groupe S, de 16,7 % sur le groupe R et de 25,4 % tout patients. Les effets indésirables rapportés ont été : myélosuppression avec neutropénie grade 3-4 (30 %) et thrombocytopénie grade 3 (30 %).

Une seconde étude de phase II (Masters GA et al) a étudié gemcitabine en monothérapie chez 46 patients avec un CBPC en récurrence. Gemcitabine a été administrée à la posologie de 1 000 mg/m<sup>2</sup> à J1 - J8 - J15, le cycle étant répété tous les 28 jours.

Les taux de réponse ont montré une réponse objective de 11,9 % (IC90 % : 4,9 à 23,7 %) tous patients confondus avec 1 réponse chez un patient « réfractaire » (5,6 %) et 4 réponses chez des patients « sensibles » (16,7 %). La durée de rémission a été de 1,8 à 4,1 mois et la survie médiane de 7,1 mois.

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

La troisième étude de phase II (Van Der Lee I et al) a étudié l'utilisation de la gemcitabine en monothérapie en cas de CPBC réfractaire en deuxième ligne chez 38 patients. Il y a eu 5 réponses partielles, 0 réponse complète soit un taux de réponse global de 13 % (IC 95 % : 6-27 %). Le délai de progression de la maladie est variable : 4 à 20 semaines, avec une moyenne de 8 semaines. La survie médiane a été de 17 semaines (4-84 semaines).

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

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

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

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

Chaque cycle de 21 jours comprenait :

- gemcitabine 1200 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8 + carboplatine (AUC = 5) à J1 ou
- cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> à J1 + etoposide 120 mg/m<sup>2</sup> IV à J1 + 100 mg per os à J2 et J3.

Une toxicité hématologique a été rapportée dans 25 % des cycles gemcitabine/carboplatine et dans 16 % des cycles cisplatine/etoposide. Dans le groupe cisplatine+etoposide, ont également été observés : alopecie, néphropathie, nausées et vomissements, neutropénie.

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

Une étude de phase II, multicentrique (Italie) (Rapti A et al) a étudié l'association gemcitabine+vinorelbine chez 35 patients en 3<sup>ème</sup> ligne et réfractaires à une 1<sup>ère</sup> ligne présentant un CBPC en rechute. Le schéma associait gemcitabine 1 100 mg/m<sup>2</sup> et vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> à J1 - J8 toutes les 3 semaines.

Il y a eu : 2 réponses partielles (6 %) observées pendant 5,6 mois (PR3) et 11,1 mois (R), la pathologie est restée stable chez 8 patients (23 %) et elle a progressé chez 25 patients (71 %). La médiane de survie globale a été de 4,5 mois avec un taux de survie globale à 6 mois de 42,6 %.

Les effets indésirables hématologiques rapportés ont été notamment :

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

Une neutropénie fébrile a été observée chez 3 patients (8,6 %) avec 1 décès par sepsis. Une toxicité non hématologique a été rapportée avec neurotoxicité grade 2 chez 14 % des patients et asthénie grade 2-3 chez 17 % des patients.

Une étude de phase II multicentrique (Italie) (Agelaki S et al) a étudié l'association gemcitabine+irinotecan chez 31 patients en rechute avec un CBPC déjà traité en deuxième ligne. Le traitement était : gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8 + irinotecan 300 mg/m<sup>2</sup> à J8, tous les 21 jours.

16 (52 %) des patients ont une tumeur « sensible » et 15 (48 %) une tumeur «réfractaire». 15 (48 %) patients ont reçu 2 ou plus cycles. Tous les patients sont évaluables pour la toxicité, 26 pour l'analyse des réponses. Une moyenne de 3 cycles par patient a été administrée (écart 1-6).

Il y a eu 3 réponses partielles avec un taux global de réponse de 10 % (IC 95 % : 0,73 - 20,09) ; la pathologie a été stable chez 7 patients (22 % ; analyse en intention de traiter). Deux des répondeurs avaient une tumeur «réfractaire» et 1 une tumeur «sensible». Le délai de progression médian a été de 4,5 mois, avec une durée médiane des réponses de 2,5 mois et une survie médiane de 6 mois.

Une toxicité hématologique a été observée avec notamment :

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

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

Une étude de phase II multicentrique (Grèce) (Agelaki S et al) a étudié l'association gemcitabine+docetaxel chez 22 patients ayant un CBPC déjà traité en deuxième ligne + réfractaire à une première ligne de chimiothérapie :

- gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8 + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> à J8, tous les 21 jours. 15 (22 %) des 22 patients ont reçu 2 précédents protocoles et 14 (64 %) sont réfractaires à la 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie.

Il n'y a eu aucune réponse complète ou partielle, mais une stabilisation de la pathologie chez 1 patient (5 %). La survie médiane a été de 14 semaines et le taux de survie à 6 mois de 28 %. Une toxicité de grade 2 ou 3 a été rapportée de manière peu fréquente et facilement maniable.

En conclusion, les données de ces études montrent une efficacité des associations incluant la gemcitabine. D'autres études sont nécessaires pour une évaluation pertinente du rapport bénéfices-risques.

## Mésothéliome pleural malin (MPM) en 1<sup>ère</sup> ligne, en monothérapie

Données disponibles : une étude de phase II (van Meerbeeck JP et al) avec l'utilisation de la gemcitabine en monothérapie (1 250 mg/m<sup>2</sup> IV 30 min à J1 - J8 - J15 ; cycles de 28 jours ; jusqu'à 10 cycles tant que la progression ou une toxicité le permettaient) chez 27 patients naïfs de traitement présentant un MPM histologiquement prouvé.

Il y a eu 2 réponses objectives soit un taux de réponse de 7 % (IC 95% : 1-24 %) et une survie médiane de 8 mois. Une neutropénie de grade 3 ou 4 a été observée chez 30 % des patients, sans épisode de neutropénie fébrile. Il a été observé un cas de syndrome urémique hémolytique imputé à la gemcitabine.

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

## Mésothéliome pleural malin (MPM) en 1<sup>ère</sup> ligne, en association

*Données disponibles : plusieurs études de phase II*

Une première étude de phase II multicentrique (Italie) (Favaretto AG et al) a étudié l'association gemcitabine + carboplatine (carboplatine (AUC = 5) à J1 + gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> à J1-J8-J15 ; cycle répété toutes les 4 semaines) chez 50 patients (dont 62 % de patients naïfs de traitement) présentant un MPM 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne :

Les taux de réponse ont été :

- réponse partielle : 36 % (13 patients ; IC 95 % : 15-40 %) ;
- progression de la pathologie : 24 % (12 patients) ;
- stabilisation de la pathologie : 25 % (50 patients). Il n'y a eu aucune réponse complète.

La durée médiane de la réponse a été de 55 semaines avec des écarts entre 13 et 113 semaines. La survie moyenne a été de 66 semaines avec 53 % des patients vivants à 1 an, 30 % à 2 ans et 20 % à 3 ans. La période sans progression de la maladie a été de 40 semaines. Le bénéfice clinique s'est manifesté par : une amélioration de la dyspnée (46 %), une augmentation du poids (40 %) et une réduction de la douleur (26 %).

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

Une étude de phase II multicentrique (van Haarst JM et al) a évalué l'association gemcitabine+cisplatine chez 25 patients naïfs de traitement présentant un MPM (en première ligne). Chaque cycle de 3 semaines comprenait : gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8 + cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> à J1, maximum 6 cycles.

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

- 4 réponses partielles (PR) : ORR 16 % ; IC 95 % : 1-31 % ;
- 0 réponse complète ;
- 18 pathologies stables ;
- 3 progressions de la maladie.

Le délai de progression a été de 6,1 mois (IC 95% ; 5,7 à 6,5 mois) avec une durée médiane de survie médiane de 14,6 mois à partir du diagnostic et de 9,6 mois à partir du début du traitement (IC 95 % ; 7,3 à 11,4 mois). Il n'y a pas eu de différence significative concernant la qualité de vie. Il n'y a pas eu de toxicité inattendue.

Cette même association avait également été évaluée dans un essai de phase II (Byrne, JCO, 1999) conduit sur 21 patients et rapportant une réponse partielle chez 9 patients (47,6 %).

Une autre étude de phase II multicentrique (Schutte W et al) a étudié l'association gemcitabine+oxaliplatine chez 25 patients naïfs de traitement, ambulatoires présentant un MPM (en 1ère ligne). Chaque cycle de 21 jours comprenait : gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> IV sur 30 min + oxaliplatine 80 mg/m<sup>2</sup> IV sur 30 min à J1 et J8 ; 3 cycles maximum.

Il y a eu une réponse partielle chez 10 patients (40 % ; IC 95% 21-61 %) ; la pathologie est restée stable chez 6 patients (24 % ; IC 95% 9-45 %) et elle a progressé chez 9 patients (36 % ; IC 95 % 18-57 %) avec un délai médian de la progression de la maladie de 7 mois.

La survie médiane a été de 13 mois avec un taux de survie à 1 an de 60 % (IC 95 % : 31-72 %) et 2 décès par progression de la maladie.

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

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

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

Une étude de phase II multicentrique (Nowak AK et al) a étudié l'association gemcitabine+cisplatine chez 53 patients prétraités avec un MPM (en 2<sup>ème</sup> ligne).

Le traitement comprenant : cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> IV à J1+gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> IV à J1-J8-J15 ; cycle répété tous les 28 jours, 6 cycles maximum. La qualité de vie et la fonction pulmonaire ont été évaluées à chaque cycle.

La meilleure réponse chez 52 patients a été :

- réponse complète : 0 ;
- réponse partielle : 17 (33 % ; IC 95 % : 20-46 %) ;
- pathologie stable : 31 (60 %) ;
- progression de la pathologie : 4 (7 %) avec un délai moyen avant progression de la pathologie de 6,4 mois.

La survie médiane à partir du diagnostic et à partir du traitement a été respectivement de 17,3 mois et de 11,2 mois.

En termes de qualité de vie, la capacité vitale et la qualité de vie globale des patients sont restées stables chez tous les patients et améliorées significativement chez les patients répondeurs (p = 0,002).

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

Les fréquences des effets indésirables hématologiques ont été notamment :

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

Deux patients ont développé une neutropénie fébrile.

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

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Van Zandwijk N et al. Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group \(EORTC 08955\). J Clin Oncol 2000 ; 18 \(14\) : 2658-64.](#)
2. [Laack E et al. Randomized phase III study of gemcitabine and vinorelbine versus gemcitabine, vinorelbine, and cisplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: from the German and Swiss Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 2004 ; 22 \(12\) : 2348-56.](#)
3. [Alberola V et al. Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial. J Clin Oncol 2003 ; 21 \(17\) : 3207-13.](#)
4. [Neubauer MA et al. Results of a phase II multicenter trial of weekly docetaxel and gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2005 ; 47 \(1\) : 121-7.](#)
5. [Steele JP. Gemcitabine/carboplatin versus cisplatin/etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer: a phase III randomized trial with quality-of-life evaluation. Semin Oncol 2001 ; 28 \(3 Suppl 10\) : 15-8.](#)
6. [Rapti A et al. Combination of vinorelbine plus gemcitabine in previously treated patients with small cell lung cancer: a multicentre phase II study. Lung Cancer 2005 ; 49 \(2\) : 241-4.](#)
7. [De Marinis F et al. A multicenter, randomized, Phase II study of cisplatin, etoposide, and gemcitabine or cisplatin plus gemcitabine as first-line treatment in patients with poor-prognosis small cell lung carcinoma. Cancer 2005 ; 103 \(4\) : 772-9.](#)
8. [Agelaki S et al. A multicenter phase II study of the combination of irinotecan and gemcitabine in previously treated patients with small-cell lung cancer. Oncology 2004 ; 66 \(3\) : 192-6.](#)
9. [Agelaki S et al. A multicenter phase II study of the combination of gemcitabine and docetaxel in previously treated patients with small cell lung cancer. Lung Cancer 2004 ; 43 \(3\) : 329-33.](#)
10. [Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, Dewar J, van Hazel G, Buck M, de Klerk NH, Robinson BW. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. J Clin Oncol. 1999 Jan;17\(1\):25-30.](#)
11. [van Meerbeeck JP et al. A Phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. Cancer 1999 ; 85 \(12\) : 2577-82.](#)
12. [Favaretto AG et al. Gemcitabine combined with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: a multicentric phase II study. Cancer 2003 ; 97 \(11\) : 2791-7.](#)
13. [Nowak AK et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. Br J Cancer 2002 ; 87 \(5\) : 491-6.](#)
14. [Van Haarst JM et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. Br J Cancer 2002 ; 86 \(3\) : 342-5.](#)
15. [Schutte W et al. A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. Clin Lung Cancer 2003 ; 4 \(5\) : 294-7.](#)

### Cancer bronchique à petites cellules en 1<sup>ère</sup> ligne

Dans une étude de phase III randomisée incluant 795 patients présentée à l'ASCO en 2008 (Heigener) comparant l'association topotecan-cisplatine à cisplatine-etoposide et topotecan-etoposide, l'efficacité du topotecan est supérieure. Cependant, il est à noter que le bras étudiant la combinaison topotecan/etoposide a dû être fermé en raison d'une augmentation des décès liés au traitement. Ces données ne permettent pas de conclure et il faut rester vigilant sur le profil de toxicité en 1<sup>ère</sup> ligne.

### Cancer bronchique non à petites cellules

Seules des données issues d'essais de phase II chez des patients en rechute sont disponibles et sont considérées comme insuffisantes.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Heigener DF, Freitag L, Eschbach C.: Topotecan/cisplatin \(TP\) compared to cisplatin/etoposide \(PE\) for patients with extensive disease small cell lung cancer \(ED-SCLC\): Final results of a randomised phase III trial. 2008 ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol 26: 2008 \(May 20 supp: abstr 7513\)](#)
2. [Joppert MG, Garfield DH, Gregurich MA, Nemunaitis JJ, Marsland TA, Khandelwal P, Asmar L. A phase II multicenter study of combined topotecan and gemcitabine as first line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2003 Feb;39\(2\):215-9.](#)
3. [Rinaldi DA, Lormand NA, Brierre JE, Cole JL, Barnes BC, Mills G, Yadlapati S, Felicia Fontenot M, Buller EJ, Rainey JM. A Phase II trial of topotecan and gemcitabine in patients with previously treated, advanced nonsmall cell lung carcinoma. Cancer. 2002 Sep 15;95\(6\):1274-8.](#)
4. [Kindler HL, Kris MG, Smith IE, Miller VA, Grant SC, Krebs JB, Ross GA, Slevin ML. Phase II trial of topotecan administered as a 21-day continuous infusion in previously untreated patients with stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer. Am J Clin Oncol. 1998 Oct;21\(5\):438-41.](#)

### Cancer bronchique à petites cellules

Seules des études de phase II en monothérapie ou en association à carboplatine, gemcitabine ou paclitaxel sont disponibles.

### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Furuse et col. Phase II Study of Vinorelbine in Heavily Previously Treated Small Cell Lung Cancer Oncology 1996; 53: 169-172 .](#)
2. [Jassem et col. Phase II Study of Vinorelbine \(Navelbine\) in Previously Treated Small Cell Lung Cancer Patients Eur J Cancer, Vol 29A, No 12, 1993; 1720-1722.](#)
3. [Gridelli et col. Carboplatin Plus Vinorelbine, a New Well-Tolerated and Active Regimen for the Treatment of Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: A phase II study Journal of Clinical Oncology, Vol 16, No 4 \(April\), 1998; 1414-1419.](#)
4. [Hainsworth et col. Combination Chemotherapy with Gemcitabine and Vinorelbine in the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Small Cell Lung Cancer: A Phase II Trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network Cancer Investigation, Vol 21, No 2, 2003; 193-199 .](#)
5. [Iaffaioli et col. Phase I study of vinorelbine and paclitaxel in small-cell lung cancer Cancer Chemother Pharmacol 1997; 41: 86-90 \(réf. 18\).](#)

### Cancer bronchique non à petites cellules en situation adjuvante

Un essai de phase III randomisé a été réalisé chez des patients atteints d'un CBNPC au stade IB pour évaluer l'intérêt de l'association paclitaxel-carboplatine (PC) après résection chirurgicale [1].

Deux groupes de patients ont été suivis, le premier était traité par PC alors que le second ne recevait pas de chimiothérapie. 344 patients ont été randomisés. Les résultats n'ont pas retrouvé de différence significative en terme de survie globale pour l'ensemble de la population étudiée, avec une survie médiane de 95 mois pour le groupe traité par PC et 78 mois pour le groupe ne recevant pas de chimiothérapie (HR : 0,83 ; IC 90 % : 0,64-1,08 ; p = 0,12).

Cependant, il a été retrouvé, lors de l'analyse des sous-groupes, une différence significative en terme de survie, en faveur de la chimiothérapie adjuvante pour les patients ayant une tumeur dont le diamètre était supérieur ou égal à 4 cm (HR : 0,69 ; IC 90 % : 0,48-0,99 ; p = 0,043). Il n'y a pas eu non plus de différence significative observée pour la survie sans progression (HR : 0,80 ; IC 90 % : 0,62-1,02 ; p = 0,065).

Les données actuellement disponibles sont donc insuffisantes pour proposer un protocole temporaire.

### Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne et en association à oxaliplatine

L'efficacité de l'association oxaliplatine-paclitaxel n'a été évaluée chez des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique (stades IIIB et IV) naïfs de traitement qu'au cours d'un essai ouvert de phase II (n = 38).

### Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne et en association à carboplatine et gemcitabine

Un essai de phase II/III randomisé ouvert multicentrique a été conduit pour comparer l'association gemcitabine-paclitaxel-carboplatine (PCG) par rapport à l'association paclitaxel-carboplatine (PC) chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (n = 324). Le taux de réponse a été plus élevé dans le groupe PCG (43,6 % vs 20,2 %, p < 0,001) de même que le délai de progression (7,6 mois vs 5,1, p = 0,012) et la médiane de survie (10,8 mois vs 8,3, p = 0,032). La toxicité hématologique a été supérieure dans le groupe PCG.

Des données complémentaires sur les triples associations sont nécessaires pour établir le rapport bénéfices-risques.

### Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après chimiothérapie(s) antérieure(s)

Le paclitaxel a été testé dans plusieurs essais non comparatifs de phase II en 2<sup>ème</sup> ligne chez des patients atteints de CBNPC avancé ou métastatique après échec d'une 1<sup>ère</sup> ligne comprenant des sels de platine. Compte tenu de ces seuls éléments, il est considéré cependant que l'utilisation de paclitaxel dans le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure, n'est pas d'un niveau de preuve suffisant.

## Cancer bronchique à petites cellules

### *Cancer bronchique à petites cellules diffus en 1<sup>ère</sup> ligne*

La chimiothérapie de référence des CBPC diffus est une association d'un sel de platine à etoposide. D'autres schémas comprenant de paclitaxel en monothérapie ou en association à carboplatine ont été évalués au cours d'essais cliniques de phase II non comparatifs ne permettant donc pas un positionnement par rapport à l'association sels de platine-etoposide.

### *Cancer bronchique à petites cellules après chimiothérapie(s) antérieure(s)*

Les seules données disponibles sont issues d'essais de phase II non comparatifs en monothérapie ou en association à carboplatine, doxorubicine ou ifosfamide.

## Mésothéliome pleural malin

L'utilisation de paclitaxel dans le mésothéliome pleural malin a fait l'objet de plusieurs essais de phase II chez des patients naïfs de traitement. Ces essais, non comparatifs et portant sur de faibles effectifs, ont donné des résultats modestes.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, Gillenwater HH, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL, Vokes EE, Green MR. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. J Clin Oncol. 2008 Nov 1;26\(31\):5043-51.](#)
2. [Winegarden JD, Mauer AM, Otterson GA, Rudin CM, Villalona-Calero MA, Lanzotti VJ, Szeto L, Kasza K, Hoffman PC, Vokes EE; University of Chicago Phase II Network; Ohio State University. A phase II study of oxaliplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2004 Jun;15\(6\):915-20.](#)
3. [Paccagnella A, Oniga F, Bearz A, Favaretto A, Clerici M, Barbieri F, Riccardi A, Chella A, Tirelli U, Ceresoli G, Tumolo S, Ridolfi R, Biason R, Nicoletto MO, Belloni P, Veglia F, Ghi MG. Adding gemcitabine to paclitaxel/carboplatin combination increases survival in advanced non-small-cell lung cancer: results of a phase II-III study. J Clin Oncol. 2006 Feb 1;24\(4\):681-7.](#)
4. [Sculier JP, Berghmans T, Lafitte JJ, Richez M, Recloux P, Van Cutsem O, Ninane V, Mommen P, Paesmans M, Klastersky J; European Lung Cancer Working Party. A phase II study testing paclitaxel as second-line single agent treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer failing after a first-line chemotherapy. Lung Cancer. 2002 Jul; 37\(1\):73-7.](#)
5. [Socinski MA, Schell MJ, Bakri K, Peterman A, Lee JH, Unger P, Yates S, Hudgens S, Kies MS. Second-line, low-dose, weekly paclitaxel in patients with stage IIB/IV nonsmall cell lung carcinoma who fail first-line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel. Cancer. 2002 Sep 15;95\(6\):1265-73.](#)
6. [Koumakis G, Demiri M, Barbounis V, Vassilomanolakis M, Gontikakis E, Pamouksoglou P, Dahabre J, Efremidis AP. Is weekly paclitaxel superior to paclitaxel given every 3 weeks? Results of a phase II trial. Lung Cancer. 2002 Mar;35\(3\):315-7.](#)
7. [Yasuda K, Iqishi T, Kawasaki Y, Kato K, Matsumoto S, Katayama S, Sako T, Shigeoka Y, Suyama H, Sugitani A, Yamamoto M, Hitsuda Y, Shimizu E. Phase II study of weekly paclitaxel in patients with non-small cell lung cancer who have failed previous treatments. Oncology. 2004; 66\(5\):347-52.](#)
8. [Buccheri G, Ferrigno D; Cuneo Lung Cancer Study Group. Second-line weekly paclitaxel in patients with inoperable non-small cell lung cancer who fail combination chemotherapy with cisplatin. Lung Cancer. 2004 Aug;45\(2\):227-36.](#)

9. [Ceresoli GL, Gregorc V, Cordio S, Bencardino KB, Schipani S, Cozzarini C, Bordonaro R, Villa E. Phase II study of weekly paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2004 May;44\(2\):231-9.](#)
10. [Neubauer M, Schwartz J, Caracandas J, Conkling P, Ilegbodu D, Tuttle T, Asmar L. Results of a phase II study of weekly paclitaxel plus carboplatin in patients with extensive small-cell lung cancer with Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 2, or age > or = 70 years. J Clin Oncol. 2004 May 15;22\(10\):1872-7.](#)
11. [Gridelli C, Manzione L, Perrone F, Veltri E, Cioffi R, Caprio MG, Frontini L, Rossi A, Barletta E, Barzelloni ML, Bilancia D, Gallo C. Carboplatin plus paclitaxel in extensive small cell lung cancer: a multicentre phase 2 study. Br J Cancer. 2001 Jan 5;84\(1\):38-41.](#)
12. [Kirschling RJ, Grill JP, Marks RS, Kugler JW, Gerstner JB, Kuross SA, Michalak JC, Windschitl HE, Krewer KD, Jett JR. Paclitaxel and G-CSF in previously untreated patients with extensive stage small-cell lung cancer: a phase II study of the North Central Cancer Treatment Group. Am J Clin Oncol. 1999 Oct;22\(5\):517-22.](#)
13. [Ettinger DS, Finkelstein DM, Sarma RP, Johnson DH. Phase II study of paclitaxel in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol. 1995 Jun;13\(6\):1430-5.](#)
14. [Jett JR, Kirschling RJ, Jung SH, Marks RS. A phase II study of paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in previously untreated patients with extensive-stage small cell lung cancer: a study of the North Central Cancer Treatment Group. Semin Oncol. 1995 Jun;22\(3 Suppl 6\):75-7.](#)
15. [Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N, Asai G, Moriyama A, Nakagawa K, Kudoh S, Takada M, Minato Y, Fukuoka M. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. Anticancer Res. 2006 Jan-Feb;26\(1B\):777-81.](#)
16. [Kakolyris S, Mavroudis D, Tsavaris N, Souglakos J, Tsiadaki P, Kalbakis K, Agelaki S, Androulakis N, Georgoulas V. Paclitaxel in combination with carboplatin as salvage treatment in refractory small-cell lung cancer \(SCLC\): a multicenter phase II study. Ann Oncol. 2001 Feb;12\(2\):193-7.](#)
17. [Kosmas C, Tsavaris NB, Malamos NA, Vadiaka M, Koufos C. Phase II study of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin as second-line treatment in relapsed small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2001 Jan 1;19\(1\):119-26.](#)
18. [Sonpavde G, Ansari R, Walker P, Sciortino DF, Gabrys GT, Murdock A, Gonin R, Einhorn LH. Phase II study of doxorubicin and paclitaxel as second-line chemotherapy of small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group Trial. Am J Clin Oncol. 2000 Feb;23\(1\):68-70.](#)
19. [Smit EF, Fokkema E, Biesma B, Groen HJ, Snoek W, Postmus PE. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. Br J Cancer. 1998;77\(2\):347-51.](#)
20. [Vogelzang NJ, Herndon JE 2nd, Miller A, Strauss G, Clamon G, Stewart FM, Aisner J, Lyss A, Cooper MR, Suzuki Y, Green MR. High-dose paclitaxel plus G-CSF for malignant mesothelioma: CALGB phase II study 9234. Ann Oncol. 1999 May;10\(5\):597-600.](#)
21. [Van Meerbeeck J, Debruyne C, van Zandwijk N, Postmus PE, Pennucci MC, van Breukelen F, Galdermans D, Groen H, Pinson P, van Glabbeke M, van Marck E, Giaccone G. Paclitaxel for malignant pleural mesothelioma: a phase II study of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group. Br J Cancer. 1996 Sep;74\(6\):961-3.](#)

### Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résecable en association à la radiothérapie

Des essais de phase I/II non comparatifs concernant le docetaxel en radiochimiothérapie concomitante ont été publiés (Brunsvig, Kiura).

Une seule étude de phase III a été publiée en 2008 et a évalué l'association docetaxel-cisplatine (bras DP) versus la triple association mitomycine-vindesine-cisplatine (bras MVP), administrée de façon concomitante à la radiothérapie, chez des patients atteints de CBNPC localement avancé.

Les résultats en terme de taux de survie à deux ans ont été significativement meilleurs dans le bras DP que dans le bras MVP avec 60,3 % pour le bras DP et 48,1 % dans le bras MVP ( $p = 0,0183$ ). Les toxicités hématologiques et les neutropénies fébriles ont été plus fréquentes dans le bras MVP que dans le bras DP.

Des données supplémentaires sont cependant nécessaires pour une évaluation pertinente du rapport bénéfices-risques dans cette situation.

### Cancer bronchique à petites cellules

Seules des données issues d'essais de phase II sont disponibles.

### Mésothéliome pleural malin

Un seul essai de phase II peu concluant est disponible.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Brunsvig PF, Hatlevoll R, Berg R, Lauvvang G, Owre K, Wang M, Aamdal S. Weekly docetaxel with concurrent radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a phase I/II study with 5 years' follow-up. Lung Cancer. 2005 Oct;50\(1\):97-105.](#)
2. [Kiura K, Ueoka H, Segawa Y, Tabata M, Kamei H, Takigawa N, Hiraki S, Watanabe Y, Bessho A, Eguchi K, Okimoto N, Harita S, Takemoto M, Hiraki Y, Harada M, Tanimoto M; Okayama Lung Cancer Study Group. Phase I/II study of docetaxel and cisplatin with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. Br J Cancer. 2003 Sep 1;89\(5\):795-802.](#)
3. [Kasahara K, Kimura H, Shibata K, Araya T, Sone T, Oribe Y, Furusho S, Kita T, Shirasaki H, Oribe Y, Yoshimi Y, Ueda A, Tachibana H, Shintani H, Mizuguchi M, Nishi K, Fujimura M, Nakao S. A phase II study of combination chemotherapy with docetaxel and carboplatin for patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Anticancer Res. 2006 Sep-Oct;26\(5B\):3723-8.](#)
4. [Agelaki S, Veslemes M, Syrigos K, Palamidas F, Polyzos A, Papakotoulas P, Kentepozidis N, Milaki G, Tzanakis N, Kouroussis C, Vamvakas L, Georgoulis V; Hellenic Oncology Research Group. A multicenter phase II study of the combination of gemcitabine and docetaxel in previously treated patients with small cell lung cancer. Lung Cancer. 2004 Mar;43\(3\):329-33.](#)
5. [Hainsworth JD, Carrell D, Drenkler RL, Scroggin C Jr, Greco FA. Weekly combination chemotherapy with docetaxel and gemcitabine as first-line treatment for elderly patients and patients with poor performance status who have extensive-stage small cell lung carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. Cancer. 2004 Jun 1;100\(11\):2437-41.](#)

6. [Skarlos DV, Dimopoulos AM, Kosmidis P, Papakostas P, Pavlidis N, Bacoyiannis C, Kiamouris C, Klouvas G, Gogas H, Fountzilas G, Samantas E; Hellenic Cooperative Oncology Group. Docetaxel and gemcitabine combination, as first-line treatment, in patients with extensive disease small-cell lung cancer. A phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. Lung Cancer. 2003 Jul;41\(1\):107-11.](#)
7. [Latreille J, Cormier Y, Martins H, Goss G, Fisher B, Eisenhauer EA. Phase II study of docetaxel \(taxotere\) in patients with previously untreated extensive small cell lung cancer. Invest New Drugs. 1996;13\(4\):343-5.](#)
8. [Vorobiof DA, Rapoport BL, Chasen MR, Abratt RP, Cronje N, Fourie L, McMichael G, Hacking D. Malignant pleural mesothelioma: a phase II trial with docetaxel. Ann Oncol. 2002 Mar;13\(3\):412-5.](#)
9. [Kiura K, Segawa Y, Tabata M, Takigawa N, Kamei H, Harita S, Ueoka H, Hiraki S, Matsuo K, Tanimoto M, Okayama Lung Cancer Study Group. Randomized phase III trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy versus mitomycin, vindesine and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer: Preliminary report. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S \(June 20 Supplement\), 2006: 7101.](#)

### Cancer bronchique à petites cellules

La revue de la littérature permet de retrouver une étude de phase II conduite sur 21 patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules au stade avancé. En l'absence de réponse, les auteurs concluent à l'inefficacité de raltitrexed en deuxième ligne de traitement.

### Mésothéliome pleural malin après chimiothérapies antérieures et en association à oxaliplatine

Le mésothéliome malin en 2<sup>ème</sup> ligne correspond à une situation orpheline. Dans une étude ouverte de phase II, l'association raltitrexed-oxaliplatine a permis d'obtenir un taux de réponse de 20 % (3/15) chez des patients prétraités (Fizazi, JCO 2003). Ces données ne sont pas suffisantes pour proposer un protocole thérapeutique temporaire.

### Mésothéliome pleural malin en 1ère ligne et en association à cisplatine

Chez des patients non prétraités, l'association raltitrexed-cisplatine a été évaluée dans un essai de phase III conduit par Van Merbeek et col. Cet essai a permis de montrer une supériorité de l'association raltitrexed-cisplatine par rapport à cisplatine seul en termes de médiane de survie. Il n'existe pas de données permettant une comparaison par rapport au schéma pemetrexed-cisplatine qui dispose d'une AMM dans cette indication.

Cette étude n'est donc pas suffisante pour proposer un protocole thérapeutique temporaire.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Phase II trial of raltitrexed \('Tomudex'\) in advanced small-cell lung cancer. Woll PJ, Bassler R, Le Chevalier T, Drings P, Perez Manga G, Adenis A, Seymour L, Smith F, Thatcher N. Br J Cancer. 1997;76\(2\):264-5.](#)
2. [Fizazi K, Doubre H, Le Chevalier T, Riviere A, Viala J, Daniel C, Robert L, Barthelemy P, Fandi A, Ruffie P. Combination of raltitrexed and oxaliplatin is an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study. : J Clin Oncol. 2003 Jan 15;21\(2\):349-54.](#)
3. [Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, Legrand C, Bottomley A, Debruyne C, Giaccone G; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group; National Cancer Institute of Canada. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. J Clin Oncol. 2005 Oct 1;23\(28\):6881-9.](#)

## Experts et groupes de travail ayant participé à ces travaux

### Groupe Médico-Pharmaceutique

#### Groupe de Travail « Poumon » :

Xavier ARMOIRY, coordonnateur du sous-groupe de travail « poumon », Pharmacien, Bron  
Jean-Yves DOUILLARD, Oncologue médical, Nantes  
Marie-Caroline HUSSON, Pharmacien, Le Kremlin Bicêtre

Christian RICHE, responsable « pharmacovigilance », Pharmacologue, Brest

David ASSOULINE, Oncologue médical, Grenoble  
Alain ASTIER, Pharmacien, Créteil  
Dominique BREILH, Pharmacien, Bordeaux  
David COEFFIC, Oncologue médical, Grenoble  
Thierry CONROY, Oncologue médical, Nancy  
Stéphane CULINE, Oncologue médical, Créteil  
Fabienne DIVANON, Pharmacien, Caen  
Pierre FUMOLEAU, Oncologue médical, Dijon  
Jean GENEVE, Oncologue médical, Paris

Norbert IFRAH, Onco-hématologue, Angers  
Dominique JAUBERT, Oncologue médical, Bordeaux  
Jean-François LATOUR, Pharmacien, Lyon  
Claude LINASSIER, Onco-hématologue, Tours  
Samuel LIMAT, Pharmacien, Besançon  
Isabelle MADELAINE-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

Céline BOUGLE, Pharmacien, Caen  
François CHOMY, Onco-Pneumologue, Bordeaux  
Christos CHOUID, Pneumologue, Paris  
Bruno COUDERT, Oncologue médical, Dijon  
Françoise GRUDE, Pharmacien, Angers  
Cécile LE PECHOUX, Radiothérapeute, Villejuif  
Maurice PEROL, Pneumologue, Lyon  
Elisabeth QUOIX, Pneumologue, Strasbourg

Pierre-Jean SOUQUET, Onco-Pneumologue, Lyon  
Pascal-Alexandre THOMAS, Chirurgien, Marseille  
Jean-Marc VERNEJOUX, Pneumologue, Bordeaux  
Virginie WESTEEL, Pneumologue, Besançon  
Gérard ZALCMAN, Pneumologue, Caen

AFSSAPS : Le *GTOH* (Groupe de Travail en Onco-Hématologie) présidé par Michel Marty, le *Comité de Qualification* du 24 février 2009 présidé par Charles Caulin et la *Commission d'AMM* du 5 mars 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 4 mars 2009 présidée par le Pr. Gilles Bouvenot a examiné ce document et n'a pas émis d'objection à sa publication.

### Pilotage Institut National du Cancer

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