



RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE HORS GHS

PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES HORS GHS

CANCERS DIGESTIFS

DATE DE PUBLICATION : Janvier 2007

REVISION : Décembre 2008 (mise à jour AMM)
Mai 2009 (mise à jour annuelle)

SOMMAIRE

PRÉAMBULE.....	- 5 -
TABLEAU DE SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX DE LA LISTE « HORS-GHS » DANS LES CANCERS DIGESTIFS	- 7 -
▶ ALIMTA® - pemetrexed.....	- 10 -
▶ AVASTIN® - bevacizumab	- 14 -
▶ CAMPTO® - irinotecan.....	- 19 -
▶ ELOXATINE® ET GÉNÉRIQUES- oxaliplatine	- 25 -
▶ ERBITUX® - cetuximab	- 34 -
▶ FARMORUBICINE® ET GÉNÉRIQUES - epirubicine.....	- 37 -
▶ GEMZAR® ET GÉNÉRIQUES - gemcitabine.....	- 38 -
▶ LIPIOCIS® - esters ag iodes	- 44 -
▶ PHOTOBARR® - porfimer sodium.....	- 45 -
▶ PHOTOFRIN® - porfimer sodium	- 46 -
▶ TAXOL®, PAXENE® ET GÉNÉRIQUES - paclitaxel.....	- 47 -
▶ TAXOTERE® - docetaxel.....	- 52 -
▶ TOMUDEX® - raltitrexed.....	- 56 -
▶ VECTIBIX® - panitumumab.....	- 59 -
ANNEXE.....	- 61 -
SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNÉES NE PERMET PAS L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE	- 61 -
ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 1/2/2009	- 61 -
▶ AVASTIN® - bevacizumab	- 62 -
▶ CAMPTO® - irinotecan.....	- 64 -
▶ ELOXATINE® ET GÉNÉRIQUES - oxaliplatine	- 68 -
▶ GEMZAR® ET GÉNÉRIQUES - gemcitabine.....	- 78 -
▶ LIPIOCIS® - esters ag iodes	- 80 -

▶ NAVELBINE® ET GÉNERIQUES - vinorelbine	- 82 -
▶ PHOTOBARR® - porfimer sodium	- 83 -
▶ PHOTOFRIN® - porfimer sodium	- 84 -
▶ TAXOTERE® - docetaxel	- 85 -
Experts et groupes de travail ayant participé à ces travaux	- 87 -

PRÉAMBULE

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

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

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

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

Pour chaque médicament, trois catégories de situations sont identifiées :

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

La classification en situations temporairement acceptables et non acceptables est basée sur l'analyse des données cliniques disponibles à la date du 1 février 2009. Cette classification est sujette à réévaluation en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques. En tout état de cause, les protocoles thérapeutiques temporaires sont établis pour une durée maximale de 4 ans, et feront l'objet de réévaluations à intervalles réguliers.

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

Forme de présentation

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

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

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

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

De façon pratique, il est donc nécessaire :

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

NOTA :

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

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

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

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

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

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

CANCERS DIGESTIFS	AMM	PTT	SNA
▶ ALIMTA® - pemetrexed-			
▪ Mésothéliome péritonéal		X	
▪ Cancer colorectal métastatique			X
▪ Cancer du pancréas avancé ou métastatique			X
▶ AVASTIN® - bevacizumab			
▪ Avastin® est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.	X		
▪ Instauration du bevacizumab seul (et pas en traitement de maintenance) quelle que soit la ligne de traitement			X
▪ Cancer du pancréas			X
▪ Cancer colorectal en 1 ^{ère} ligne en association au cetuximab			X
▪ Cancer colorectal en 1 ^{ère} ligne en association au panitumumab			X
▶ CAMPTO® - irinotecan			
▪ Campto® est indiqué dans le traitement des cancers colorectaux avancés : <ul style="list-style-type: none"> ▪ En association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour le stade avancé de leur maladie, ▪ En monothérapie après échec d'un traitement ayant comporté du 5-FU. 	X		
▪ Campto® en association avec le cetuximab est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotecan.			
▪ Campto® en association avec le 5-fluorouracile, l'acide folinique et le bevacizumab est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer colorectal.			
▪ Cancer colorectal métastatique 1 ^{ère} ligne, utilisation de l'irinotecan en association avec le 5-FU et l'oxaliplatine (protocoles FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX).		X	
▪ Cancer colorectal métastatique 2 ^{ème} ligne après progression ou en cas de toxicité sous association oxaliplatine-5FU-acide folinique, en association au 5FU et à l'acide folinique (protocole FOLFIRI)		X	
▪ Cancer colorectal en situation adjuvante			X

▶ ELOXATINE® ET GENERIQUES - oxaliplatine			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'oxaliplatine en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et l'acide folinique est indiqué dans : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le traitement adjuvant du cancer du colon au stade III (stade C de Dukes) après résection complète de la tumeur initiale, ▪ Le traitement des cancers colorectaux métastatiques 	X		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carcinomes des voies biliaires en association avec la gemcitabine : protocole GEMOX 		X	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancer colorectal métastatique 1ère ligne, utilisation de l'oxaliplatine en association avec le 5-FU et l'irinotecan (protocoles FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX) 		X	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancer gastrique avancé ou métastatique en 1^{ère} ligne <ul style="list-style-type: none"> ▪ En association avec epirubicine et capecitabine ▪ FOLFOX 		X	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancer colorectal métastatique en 1^{ère} ligne ou 2^{ème} ligne en association avec la capecitabine (protocole XELOX) 		X	
▶ ERBITUX® - cetuximab			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erbitux® est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur de croissance épidermique (EGFR) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ En association avec une chimiothérapie ▪ En monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan 	X		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancer colorectal en 1^{ère} ligne en association au bevacizumab 			X
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancer du pancréas en association à la gemcitabine 			X
▶ FARMORUBICINE® ET GENERIQUES - epirubicine			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancers de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas, cancers hépatocellulaires 	X		
▶ GEMZAR® ET GENERIQUES - gemcitabine			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adénocarcinome du pancréas, localement avancé ou métastatique 	X		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancer des voies biliaires avancé et/ou métastatique en monothérapie ou en association avec l'oxaliplatine 		X	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancer du pancréas : traitement adjuvant 		X	
▶ LIPIOCIS® - esters AG iodés			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement des hépatocarcinomes avec thrombose de la veine porte, non résécable non transplantable 	X		
▶ PHOTOBARR® - porfimer sodium			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ La thérapie photodynamique avec ce médicament est indiquée dans l'ablation de la dysplasie de haut grade chez les patients présentant un endobrachyoesophage ou œsophage de Barrett associé 	X		
▶ PHOTOFRIN® - porfimer sodium			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement des rechutes du cancer de l'œsophage ayant fait l'objet d'un traitement loco-régional antérieur 	X		

▶ TAXOL®, PAXENE® ET GENERIQUES - paclitaxel			
▪ Cancer de l'œsophage avancé en préopératoire, associé ou non à une radiothérapie			X
▪ Cancer gastrique localement avancé ou métastatique			X
▪ Cancer de l'œsophage avec radiochimiothérapie concomitante			X
▶ TAXOTERE® - docetaxel			
▪ Taxotere® en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction oesogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique	X		
▪ Adénocarcinome métastatique de l'œsophage chez des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique en association avec 5FU et le cisplatine		X	
▶ TOMUDEX® - raltitrexed			
▪ Traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez des malades n'ayant pas reçu de fluoropyrimidine dans cette situation	X		
▪ Traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez des malades ayant une contre-indication ou une intolérance aux fluoropyrimidines		X	
▪ Cancer colorectal en situation adjuvante			X
▶ VECTIBIX® - panitumumab			
▪ Vectibix® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté (type sauvage), après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotecan	X		
▪ Cancer colorectal en 1 ^{ère} ligne en association avec le bevacizumab			X

▶ ALIMTA® - PEMETREXED	
Nom commercial	ALIMTA®
Dénomination commune internationale	PEMETREXED
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	LILLY FRANCE
Présentation	Pdr. Inj. 100 et 500 mg
Date de 1 ^{ère} publication	Janvier 2007
Date de révision	Décembre 2008 (Mise à Jour AMM) Mai 2009

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

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

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Mésothéliome péritonéal, maladie orpheline.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

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

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Mésothéliome péritonéal, maladie orpheline.

Le pemetrexed possède une AMM dans le mésothéliome pleural (maladie orpheline), en association avec le cisplatine, apportant par rapport au cisplatine seul un bénéfice de qualité de vie et de survie [5].

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

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

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

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancer colorectal métastatique

Le pemetrexed a une activité extrêmement faible dans les cancers colorectaux.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Cripps 1999 [6]	Phase II Monothérapie 1 ^{ère} ligne N= 32	Pemetrexed 600 mg/m ² Après 9 patients, dose réduite à 500 mg/m ²		Réponse globale	17.2 %
				Réponse complète	1 patient
				Réponse partielle	4 patients
				Maladie stable	14 patients
				Temps jusqu'à progression	3.3 mois
				Décès (sepsis)	1 patient
John 2000 [7]	Phase II Monothérapie 1 ^{ère} ligne N= 46	Pemetrexed 600 mg/m ²		Réponse globale	15.4 %
				Réponse complète	1 patient
				Réponse partielle	5 patients
				Maladie stable	15 patients
				Temps jusqu'à progression	4.4 mois
				Survie	16.2 mois
				Survie à un an	65 %
				Thrombocytopénie grade 3-4	18 %
				Neutropénie grade 3-4	55 %
				Anémie grade 3-4	18 %
Réaction cutanée grade 2-3	53 %				

Cancer du pancréas avancé ou métastatique

Dans les cancers pancréatiques, il n'apporte pas de bénéfice de survie en association à la gemcitabine.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Miller 2000 [8]	Phase II 1 ^{ère} ligne	Pemetrexed 600 mg/m ²		Réponse globale	5.7 %
				Réponse complète	1 patient
				Réponse partielle	1 patient
				Durée de réponse complète	16.2 mois
				Durée de réponse partielle	6.9 mois
				Maladie stable	17 patients
				Survie	6.5 mois
				Survie à un an	28 %
				Neutropénie	40 %
				Anémie et thrombocytopénie	< 20 %

Richards Abstract ASCO 2004 [9]	Phase III Randomisée Pemetrexed + Gemcitabine (n=283) vs Gemcitabine (n=282) N= 565	Pemetrexed 500 mg/m ² Gemcitabine 1 250 mg/m ²		PG	G	p
			Réponse globale	18.3 %	9.1 %	0.006
			Survie globale	6.2 mois	6.3 mois	0.848
			Temps jusqu'à progression	5.2 mois	3.6 mois	0.042
			Survie sans progression	3.9 mois	3.3 mois	0.11
			Survie à un an	21.4 %	20.1 %	0.718
			Décès lié au traitement	3 pts		
			Neutropénie grade 3-4	9.9 %	0.4 %	0.001
			Fatigue	15 %	6.6 %	0.001

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Carteni G, Manegold C, Garcia GM, Siena S, Zielinski CC, Amadori D, et al. Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. Lung Cancer 2008.
2. Simon GR, Verschraegen CF, Janne PA, Langer CJ, Dowlati A, Gadgeel SM, et al. Pemetrexed plus gemcitabine as first-line chemotherapy for patients with peritoneal mesothelioma: final report of a phase II trial. J Clin Oncol 2008; Jul 20;26 : 3567-72.
3. [Janne PA, Wozniak AJ, Belani CP, Keohan ML, Ross HJ, Polikoff JA, Mintzer DM, Taylor L, Ashland J, Ye Z, Monberg MJ, Obasaju CK. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: outcomes of an expanded access program. Clin Lung Cancer. 2005; 7:40-6.](#)
4. [M. Karthaus, F. Frieler, N. Vasquez, K. Grader, N. Pfeil, A. Plahl, K. Tagizadeh, M. Trapp, D. Metzner Pemetrexed \(A\)/platinum for patients with advanced malignant peritoneal mesothelioma \(AbM\)--The Bielefeld experience. J Clin Oncol 2006; 24 \(18S, part II\):4151.](#)
5. [Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2003; 21:2636-44.](#)
6. [Cripps C, Burnell M, Jolivet J, Batist G, Lofters W, Dancey J, Iglesias J, Fisher B, Eisenhauer EA. Phase II study of first-line LY231514 \(multi-targeted antifolate\) in patients with locally advanced or metastatic colorectal cancer: an NCIC Clinical Trials Group study. Ann Oncol. 1999; 10:1175-9.](#)
7. [John W, Picus J, Blanke CD, Clark JW, Schulman LN, Rowinsky EK, Thornton DE, Loehrer PJ. Activity of multitargeted antifolate \(pemetrexed disodium, LY231514\) in patients with advanced colorectal carcinoma: results from a phase II study. Cancer. 2000; 88:1807-13.](#)
8. [Miller KD, Picus J, Blanke C, John W, Clark J, Shulman LN, Thornton D, Rowinsky E, Loehrer PJ Phase II study of the multitargeted antifolate LY231514 \(ALIMTA, MTA, pemetrexed disodium\) in patients with advanced pancreatic cancer. Ann Oncol. 2000 ;11:101-3.](#)
9. [Richards DA, Kindler HL, Oettle H, Ramanathan R, Van Laethem JL, Peeters M, Fuchs M, John W, Arning M, Von Hoff D. A randomized phase III study comparing gemcitabine + pemetrexed versus gemcitabine in patients with locally advanced and metastatic pancreas cancer. J Clin Oncol 2004 ; 22, 14S \(14S\): 4007](#)
10. [Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, Vasconcelles MJ, Keppler U, Manegold C, Burris H, Gatzemeier U, Blatter J, Symanowski JT, Rusthoven JJ. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2003; 21:1556-61.](#)

▶ AVASTIN® - BEVACIZUMAB	
Nom commercial	AVASTIN®
Dénomination commune internationale	BEVACIZUMAB
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	ROCHE
Présentation	25 mg/ml, fl 4 ml et 16 ml
Date de 1 ^{ère} publication	Janvier 2007
Date de révision	Décembre 2008 (Mise à Jour AMM) Mai 2009

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

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

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Instauration du bevacizumab seul (et pas en traitement de maintenance) quelle que soit la ligne de traitement.
- Cancer du pancréas.
- Cancer colorectal en 1^{ère} ligne en association au cetuximab.
- Cancer colorectal en 1^{ère} ligne en association au panitumumab.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Instauration du bevacizumab seul (et pas en traitement de maintenance) quelle que soit la ligne de traitement

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

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

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

Cancer du pancréas

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

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

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

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

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

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Ko 2008 [2]	Phase II En association N= 52	Gemcitabine : 1 000mg/m ² Cisplatine : 20 mg/m ² Bevacizumab : 10 mg/kg J1, J5 toutes les 4 semaines		Réponse non confirmée	19.2 %
				Maladie stable	57.7 %
				Diminution biomarqueur ≥ 50 %	57.1 %
				Temps médian de progression	6.6 mois

				Survie médiane	8.2 mois	
				Survie à un an	36 %	
				Evènements thrombo-emboliques	15.1 %	
				Hypertension	13.2 %	
				Saignements gastro-intestinaux	9.4 %	
Vervenne 2008 Abstract ASCO 2008 [3]	Phase III Randomisée Contrôlée contre placebo N= 607 Gemcitabine + Erlotinib + Placebo (GE-P, n=301) vs. GE+ Bevacizumab (GE-B, n=306)	Bevacizumab : 5 mg/kg Erlotinib 100 mg Gemcitabine : 1 000mg/m ²	GE-P : 117 jours GE-B : 203 jours		GE-P	GE-B
				Survie globale	6 mois	7.1 mois
				Survie sans progression	3.6 mois	4.6 mois
				Réponse complète	0 %	0.7 %
				Réponse partielle	8.6 %	12.8 %
				Progression de la maladie	24.1 %	19.9 %
				Décès des patients	233 patients	221 patients
				Toxicité grade 3-4	Pas de différence	
Kindler 2007 Abstract ASCO 2007 [4]	Phase III Randomisée Contrôlée contre placebo N= 602 Gemcitabine + Bevacizumab GB (N= 302) vs. Gemcitabine + Placebo GP (N= 300) 1 ^{ère} ligne	Gemcitabine : 1 000 mg/m ² J1, J8, J15 Bevacizumab : 10 mg/kg J1 et J15 Toutes les 4 semaines	GB : 11.3 mois . GP : 11.7 mois		GB	GP
				Survie globale	5.7 mois	6mois
				Survie sans échec	4.8 mois	4.3 mois
				Réponse complète	1.9 %	3 %
				Réponse partielle	11.2 %	8.3 %
				Maladie stable	40.7 %	35.7 %
				Neutropénie grade 3-4	33 %	30 %
				Anémie grade 3-4	5 %	8 %
				Thrombocytopénie grade 3-4	12 %	12 %
				Hypertension	8 %	2 %
				Saignements gastro-intestinaux	3 %	2 %
Décès	224	212				
Kindler 2005 [5]	Phase II En association 1 ^{ère} ligne N= 52	Gemcitabine : 1 000 mg/m ² J1, J8 et J15 Bevacizumab : 10 mg/kg J1 et J15 Toutes les 4 semaines		Réponse partielle	21 %	
				Maladie stable	46 %	
				Survie à 6 mois	77 %	
				Survie médiane	8.8 mois	
				Survie sans progression	5.4 mois	
				Hypertension	19 %	
				Thrombose	13 %	

Cancer colorectal en 1^{ère} ligne en association au cetuximab.

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

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

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
					Bras A	Bras B	p
Tol 2008 CAIRO2 [6]	Phase III Randomisée 1 ^{ère} ligne Bevacizumab + oxaliplatine + capecitabine (bras A) Bras A + cetuximab (bras B) N= 755	Bevacizumab : 7.5 mg/kg Oxaliplatine : 130 mg/m ² Capecitabine : 1 000 mg/m ² Cetuximab : 400 mg/m ² puis 250 mg/m ²	23 mois				
				Arrêt de traitement lié à la toxicité	25.9%	29.6%	
				Toxicité de grade 3-4	73.2%	81.7%	0.006
				Diarrhée	19.1%	26%	0.03
				Fatigue	13.1%	15%	0.46
				Hypertension	14.8%	9.3%	0.02
				Nausée	8.5%	6.3%	0.26
				Neuropathie sensorielle	10.4%	7.7%	0.20
				Syndrome main-pied	19.4%	18.6%	0.78
				Décès	193	214	
				Survie sans progression	10.7 mois	9.8 mois	0.01
				Réponse globale	50%	52.7%	0.49
				Survie globale	20.3 mois	19.4 mois	0.16
Mortalité à 60 jours	1.9%	2.7%	0.46				

Cancer colorectal en 1^{ère} ligne en association au panitumumab

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

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
					Bras A	Bras B
Hecht 2009 [7]	Phase III Randomisée 1 ^{ère} ligne Bevacizumab + oxaliplatine + (bras A, n= 410) vs. Bras A + panitumumab (bras B, n= 431) N= 823					
				Survie sans progression	49 %	55 %
				Survie sans progression	11 mois	9.5 mois
				Temps jusqu'à échec de traitement	5.9 mois	5.7 mois
				Réponse complète	2 patients	0 patients
				Réponse partielle	45 %	45 %
				Maladie stable	34 %	29 %
				Survie globale	20.6 mois	19.3 mois
				Diarrhée	13 %	24 %
				Infection	10 %	19 %
				Déshydratation	6 %	18 %
				Toxicité cutanée	2 %	39 %
				Hypokaliémie	4 %	10 %
Embolie pulmonaire	4 %	6 %				

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Giantonio BJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin \(FOLFOX4\) for previously treated metastatic colorectal cancer : results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007 Par 20;25 \(12\):1539-44](#)
2. Ko AH, Dito E, Schillinger B, Venook AP, Xu Z, Bergsland EK, et al. A phase II study evaluating bevacizumab in combination with fixed-dose rate gemcitabine and low-dose cisplatin for metastatic pancreatic cancer: is an anti-VEGF strategy still applicable? Invest New Drugs 2008; 26 : 463-71.
3. Vervenne W, et al. A randomized, double-blind, placebo (P) controlled, multicenter phase III trial to evaluate the efficacy and safety of adding bevacizumab (B) to erlotinib (E) and gemcitabine (G) in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer. Abstract - No. 4507 2008 ASCO Annual Meeting
4. Kindler HL, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC): A preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB. Abstract - No. 4508 2007 ASCO Annual Meeting
5. Kindler HL, Friberg G, Singh DA, Locker G, Nattam S, Kozloff M, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2005; 23 : 8033-40.
6. Tol J, et al. Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med Feb 2009 360: 563-572
7. Hecht JR, et al. A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 27, No 5 (February 10), 2009: pp. 672-680

▶ CAMPTO® - IRINOTECAN	
Nom commercial	CAMPTO®
Dénomination commune internationale	IRINOTECAN
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	PFIZER
Présentation	100 mg/5 ml
Date de 1 ^{ère} publication	Janvier 2007
Date de révision	Décembre 2008 (Mise à Jour AMM) Mai 2009

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Campto® est indiqué dans le traitement des cancers colorectaux avancés :
 - en association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour le stade avancé de leur maladie ;
 - en monothérapie après échec d'un traitement ayant comporté du 5-FU.
- Campto® en association avec le cetuximab est indiquée dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotecan.
- Campto® en association avec le 5-fluorouracile, l'acide folinique et le bevacizumab est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Cancer colorectal métastatique en 1^{ère} ligne, utilisation de l'irinotecan en association avec le 5FU et l'oxaliplatine (protocoles FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX).
- Cancer colorectal métastatique en seconde ligne après progression ou en cas de toxicité sous association oxaliplatine-5FU-acide folinique, en association au 5FU et à l'acide folinique (protocole FOLFIRI).

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancer colorectal en situation adjuvante.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Cancer colorectal métastatique en 1ère ligne, utilisation de l'irinotecan en association avec le 5FU et l'oxaliplatine (protocoles FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX)

Dans une étude multicentrique [2] menée sur 244 patients, bien que la toxicité a été augmentée, en particulier les diarrhées (20 % versus 12 %) et la neutropénie de grade 3-4 (50 % versus 28 %), aucun décès toxique n'a été observé. Le taux de réponse a été de 66 % dans le bras FOLFOXIRI contre 41 % dans le bras FOLFIRI. La survie sans progression a été significativement augmentée (9,8 mois versus 6,9 mois). Une tendance à l'amélioration de la qualité de vie est observée dans les 2 bras. La médiane de survie a été de 22,6 mois dans le bras FOLFOXIRI versus 16,7 mois dans le bras FOLFIRI (p=0,032).

Une augmentation significative du taux de résection secondaire R0 a aussi été observée (15 % versus 6 %), particulièrement en cas de métastases hépatiques exclusives (36 % versus 12 %; p= 0,017).

Ce taux important de résécabilité pour des métastases hépatiques à la limite de la résécabilité avait déjà été observé en phase II [5] avec le protocole similaire FOLFIRINOX comme pour le protocole FOLFOXIRI [6].

Cette étude [2] a démontré la supériorité de la triple association FOLFOXIRI par rapport à l'association LV5FU2-irinotecan dans les cancers colorectaux en 1^{ère} ligne ce qui en fait une situation temporairement acceptable.

Par contre des doses plus faibles du protocole FOLFOXIRI n'ont pas amené de bénéfice de survie en phase III dans une étude grecque [4].

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
Abad 2008 [1]	Phase II En association 1 ^{ère} ligne N= 47	Oxaliplatine : 85 mg/m ² Irinotecan : 150 mg/m ² 5-FU : 2250 mg/m ²	22 mois	Réponse globale	69 %	
				Maladie stable	31 %	
				Temps de progression médian	10.9 mois	
				Survie globale	19.9 mois	
				Neutropénie grade 3-4	40 %	
				Anémie grade 3-4	9 %	
				Nausées	11 %	
				Vomissements	15 %	
				Neurotoxicité grade 3-4	28 %	
				Décès	2 patients	
Falcone 2007 [2]	Phase III Comparative : FOLFOXIRI vs. FOLFIRI Randomisée En association 1 ^{ère} ligne N= 244	Oxaliplatine : 85 mg/m ² Irinotecan : 165 mg/m ² 5-FU : 3 200 mg/m ² Acide folinique: 200 mg/m ²	15.2 mois		FOLFOXIRI	FOLFIRI
				Réponse complète	8 %	6 %
				Réponse partielle	58 %	35 %
				Survie sans progression	9.8 mois	6.9 mois
				Survie globale	22.6 mois	16.7 mois
Neurotoxicité périphérique grade 2-3	19 %	0 %				

				Neutropénie grade 3-4	50 %	28 %	
				Neutropénie febrile	5 %	3 %	
				Diarrhée grade 3-4	20 %	12 %	
Ychou 2008 [3]	Phase II FOLFOXIRI N= 24	Oxaliplatine : 85 mg/m ² Irinotecan : 180 mg/m ² Acide folinique: 400 mg/m ² 5-FU: 400 mg/m ²		Réponse complète après chirurgie	79.4 %		
				Survie globale à 2 ans	83 %		
				Neutropénie grade 3-4	64.8 %		
				Diarrhée	29.4 %		
				Fatigue	23.8 %		
				Crampe abdominale	14.7 %		
				Neuropathie	11.8 %		
				Nausées	11.8 %		
Souglakos 2006 [4]	Phase III Randomisée FOLFIRI (n=146) vs. FOLFOXIRI (n=137) 1 ^{ère} ligne N= 283	FOLFIRI : Irinotecan 180 mg/m ² ; Acide folinique 200 mg/m ² ; 5-FU 400 mg/m ² FOLFOXIRI: Irinotecan 150 mg/m ² ; Oxaliplatine 65 mg/m ² ; Acide folinique 200 mg/m ² ; 5-FU 400 mg/m ²			FOLFIRI	FOLFOXIRI	p
				Réponse globale	33.6 %	43 %	0.168
				Survie globale	19.5 mois	21.5 mois	0.337
				Temps jusqu'à progression	6.9 mois	8.4 mois	0.17

Cancer colorectal métastatique en seconde ligne après progression ou en cas de toxicité sous association oxaliplatine-5FU-acide folinique, en association au 5FU et à l'acide folinique (protocole FOLFIRI)

Une étude de phase III [7], randomisant 344 patients présentant un cancer colorectal métastatique et non encore traités, n'a pas montré de différence d'efficacité, en première ligne, entre les schémas FOLFIRI et FOLFOX4.

Une autre étude de phase III [8] a comparé, chez des patients présentant un cancer colo-rectal métastatique et non encore traités, la succession FOLFOX6 puis FOLFIRI lors de la progression (survie médiane 20.6 mois) à la succession FOLFIRI puis FOLFOX6 (survie médiane 21.5 mois). La différence n'était pas statistiquement significative alors que 220 patients avaient été randomisés et elle ne l'était pas non plus pour le taux de réponse et la survie sans progression à la fin de la première et de la seconde ligne.

Ces études montrent un effet non différent des deux séquences thérapeutiques, et démontrent de l'intérêt pour le patient de pouvoir choisir, en fonction des profils de toxicités différents, l'un ou l'autre schéma en première ou seconde ligne.

Cette situation est donc temporairement acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
Colucci Abstract ASCO 2005 [7]	Phase III Randomisée FOLFIRI vs. FOLFOX 1 ^{ère} ligne N= 164	FOLFIRI : Irinotecan 180 mg/m ² ; Acide folinique 100 mg/m ² ; 5-FU 400 mg/m ² FOLFOX : Oxaliplatine 85 mg/m ² ; Acide folinique 100 mg/m ² ; 5-FU 400 mg/m ²			FOLFIRI	FOLFOX	p
				Réponse globale	31 %	34 %	0.6
				Temps jusqu'à progression	7 mois	7 mois	NS
				Durée de réponse	9 mois	10 mois	NS
				Survie globale	14 mois	15 mois	NS
Tournigand Abstract ASCO 2004 [8]	Phase III Randomisée Bras A (FOLFIRI + FOLFOX) vs Bras B (FOLFOX + FOLFIRI)	Irinotecan : 180 mg/m ² Oxaliplatine : 100 mg/m ² Acide folinique : 200 ou 400 mg/m ² 5-FU : 400 mg/m ²			Bras A	Bras B	p
				Survie	21.5 mois	20.6 mois	0.64
				Survie sans progression	14.2 mois	10.9 mois	0.64
					En 1 ^{ère} ligne		
					FOLFIRI	FOLFOX	
				Réponse globale	56 %	54 %	
				Survie sans progression	8.5 mois	8 mois	
					En 2 ^{ème} ligne		
				Réponse globale	4 %	15 %	
				Survie sans progression	2.5 mois	4.2 mois	

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancer colorectal en situation adjuvante

Aucune des études rapportées à ce jour n'a permis de montrer une supériorité de l'association 5FU-AF-Irinotecan par rapport au 5FU-AF :

- CALGB C89803 Saltz et coll ASCO 2004 avec IFL [11],
- PETACC 3 où la différence n'est significative que dans un sous-groupe de patients après ajustement (non prévu au protocole) sur le T et le N [9],
- FFCD/ACCORD 02: M. Ychou.

Il en est de même après exérèse de métastases hépatiques [10].

Compte tenu des risques toxiques de l'association 5FU-AF-Irinotecan (neutropénies sévères : 28,2 % vs 6 %, diarrhées sévères : 12 % vs 6 %, plus de décès précoces dans le bras irinotecan) et de l'absence de bénéfice en survie (63,3 % vs 60,3 % HR : 0,89), cette situation est donc non acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
					Bras A	Bras B	p
Van Cutsem Abstract ASCO 2005 PETACC 3 [9]	Phase III Randomisée Acide Folinique + 5-FU (bras A) vs.FOLFIRI (bas B) En adjuvant N= 2124						
				Myélosuppression	0.3 %	1 %	
				Diarrhée	6 %	12 %	
				Thrombose veineuse	5 %	7 %	
				Infection	0.2 %	2 %	
Ychou 2009 [10]	Phase III Randomisée Acide Folinique + 5-FU (bras A) vs.FOLFIRI (bas B) En adjuvant N= 400	Irinotecan : 180 mg/m ² Acide folinique : 200 mg/m ² 5-FU : 400 mg/m ²	36 mois		Bras A	Bras B	p
				Atteinte ganglionnaire		+++	0.014
				Invasion vasculaire		+++	0.031
				5-FU intensité de dose > 80 %	95 %	77 %	0.001
				Irinotecan intensité de dose > 80 %		70 %	
				Survie sans maladie	60 %	51 %	0.92
				Survie globale à 5 ans	67 %	61 %	
				Neutropénie grade 3-4	4 %	28 %	0.001
				Survie sans évènement	Pas de différence significative		

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Abad A, Massuti B, Anton A, Vega ME, Yuste AL, Marcuello E, et al. Colorectal cancer metastasis resectability after treatment with the combination of oxaliplatin, irinotecan and 5-fluorouracil. Final results of a phase II study. *Acta Oncol* 2008; 47 : 286-92.
2. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 1670-6.
3. Ychou M, et al. Tritherapy with fluorouracile/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemoth Pharmacol*. 2008 Jul;62 (2):195-201
4. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, et al FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006; 94:798-805.
5. Masi G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Loupakis F, Allegrini G, et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13:58-65.
6. Ychou M, Conroy T, Seitz JF, Gourgou S, Hua A, Mery-Mignard D, Kramar A. An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/ 5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol*. 2003 ; 14:481-9.

7. [Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. J Clin Oncol. 2005; 23:4866-75](#)
8. [Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Méry-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004; 22:229-37](#)
9. [Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin \(IFL\) versus fluorouracil/leucovorin alone \(FL\) in stage III colon cancer \(intergroup trial CALGB C89803\). 2004 ASCO Annual Meeting Abstract No: 3500](#)
10. Ychou M, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). Ann Oncol. 2009 Jan 29.
11. [Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, Bodoky G, Roth A, Aranda E et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan / 5-fluorouracil \(5-FU\)/folinic acid \(IF\) versus 5-FU/FA \(F\) in stage III colon cancer patients \(PETACC 3\). J Clin Oncol 2005; 23 \(16S\) Part I: 8](#)

▶ ELOXATINE® ET GÉNÉRIQUES- OXALIPLATINE	
Nom commercial	ELOXATINE®
Dénomination commune internationale	OXALIPLATINE
Laboratoire exploitant ou titulaires de l'AMM	Eloxatine® : Sanofi-Aventis Génériques : Dakota Pharm, Ebewe Pharma France SAS, Hospira-Mayne Pharma, Medac GmbH, Mylan S.A.S., Nordic Pharma, Ratiopharm, Sanofi Aventis, Sanofi Winthrop Industry, Teva Classics
Présentation	20 mg poudre inj. NC ; 5 mg/ml sol. inj. 10 ml, 20 ml et 40 ml
Date de 1 ^{ère} publication	Janvier 2007
Date de révision	Décembre 2008 (Mise à Jour AMM) Mai 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.

- L'oxaliplatine en association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique est indiqué dans :
 - Le traitement adjuvant du cancer du côlon au stade III (stade C de Dukes) après résection complète de la tumeur initiale.
 - Le traitement des cancers colorectaux métastatiques.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Carcinomes des voies biliaires en association à la gemcitabine : protocole GEMOX
- Cancer colorectal métastatique en 1^{ère} ligne, utilisation de l'oxaliplatine en association avec le 5FU et l'irinotecan (protocoles FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX).
- Cancer gastrique avancé ou métastatique en 1^{ère} ligne :
 - en association avec epirubicine et capecitabine
 - protocole FOLFOX
- Cancer colorectal métastatique en 1^{ère} ligne ou 2^{ème} ligne en association avec la capecitabine (protocole XELOX).

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Carcinomes des voies biliaires en association avec la gemcitabine : protocole GEMOX

Aucune étude de phase III n'est actuellement disponible. Les études de phase II référencées recouvrent des situations cliniques diverses. Les taux de réponse sont meilleurs dans les études monocentriques et celles n'ayant pas inclus de tumeurs primitives vésiculaires. Les données de phase II sont cohérentes.

Cependant malgré l'absence de phase III difficile à réaliser dans ces tumeurs rares (3 % des cancers digestifs), le protocole GEMOX semble être la meilleure association possible (contrôle tumoral de 62 %, médiane de survie de 15 mois).

Cette situation est donc temporairement acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
André 2008 [1]	Phase II En association : GEMOX 1 ^{ère} ligne N= 70	Oxaliplatine : 100 mg/m ² Gemcitabine : 1 000 mg/m ²		Réponse partielle	10 patients
				Maladie stable	24 patients
				Réponse globale	24.8 %
				Survie globale	8.8 mois
				Survie sans progression	3.4 mois
				Thrombocytopénie	14.9 %
				Anémie	10.4 %
				Neutropénie	11.9 %
Manzione 2007 [2]	Phase II En association : GEMOX 1 ^{ère} ligne N= 35	Oxaliplatine : 100 mg/m ² Gemcitabine : 1 000 mg/m ²		Réponse globale	41 %
				Réponse partielle	12 patients
				Réponse complète	2 patients
				Survie globale	10 mois
				Neutropénie grade 3	9 %
				Thrombocytopénie grade 3	21 %
				Neuropathie grade 3	9 %
Gebbia Abstract ASCO 2005 [3]	Phase II 1 ^{ère} ligne GEMOX N= 24	Oxaliplatine : 100 mg/m ² Gemcitabine : 1 000 mg/m ²		Réponse globale	50 %
				Réponse complète	1 patient
				Réponse partielle	11 patients
				Maladie stable	5 patients
				Maladie en progression	7 patients
				Temps jusqu'à progression	10 mois
				Survie globale	14 mois
				Neutropénie grade 2-3	25 %
				Thrombocytopénie grade 2	12.5 %
				Neuropathie périphérique grade 1-2	33 %
Neuropathie grade 3	8 %				

				Nausées et vomissements grade 1-2	25 %	
André 2004 [4]	Phase II 1 ^{ère} ligne GEMOX Gpe A : PS=0-2 et/ou bilirubine < 2.5 x normal (n=33) Gpe B : PS > 2 et/ou bilirubine > 2.5 x normal (n=23)	Oxaliplatine : 100 mg/m ² Gemcitabine : 1 000 mg/m ²			A	B
				Réponse globale	36 %	22 %
				Maladie stable	26 %	30 %
				Maladie en progression	39 %	48 %
				Survie sans progression	5.7 mois	3.9 mois
				Survie globale	15.4 mois	7.6 mois
				Neutropénie grade 3-4	14 %	
				Thrombocytopénie grade 3-4	9 %	
				Nausée/Vomissement grade 3-4	5 %	
				Neuropathie périphérique grade 3-4	7 %	

Cancer colorectal métastatique en 1^{ère} ligne, utilisation de l'oxaliplatine en association avec le 5FU et l'irinotecan (protocoles FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX)

Dans une étude multicentrique menée sur 244 patients [8] bien que la toxicité a été augmentée, en particulier les diarrhées (20 % versus 12 %) et la neutropénie de grade 3-4 (50 % versus 28 %), aucun décès toxique n'a été observé. Le taux de réponse a été de 66 % dans le bras FOLFOXIRI contre 41 % dans le bras FOLFIRI.

La survie sans progression a été significativement augmentée (9,8 mois versus 6,9 mois). Une tendance à l'amélioration de la qualité de vie est observée dans les 2 bras. La médiane de survie a été de 22,6 mois dans le bras FOLFOXIRI versus 16,7 mois dans le bras FOLFIRI (p=0,032).

Une augmentation significative du taux de résection secondaire R0 a aussi été observée (15 % versus 6 %), particulièrement en cas de métastases hépatiques exclusives (36 % versus 12 %; p= 0,017). Ce taux important de résécabilité pour des métastases hépatiques à la limite de la résécabilité avait déjà été observé en phase II [11] avec le protocole similaire FOLFIRINOX comme pour le protocole FOLFOXIRI [12]).

Cette étude [8] a démontré la supériorité de la triple association FOLFOXIRI par rapport à l'association LV5FU2-irinotecan dans les cancers colorectaux en 1^{ère} ligne ce qui en fait une situation temporairement acceptable. Par contre des doses plus faibles du protocole FOLFOXIRI n'ont pas amené de bénéfice de survie en phase III dans une étude grecque [10].

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Abad 2008 [7]	Phase II En association 1 ^{ère} ligne N= 47	Oxaliplatine : 85 mg/m ² Irinotecan : 150 mg/m ² 5-FU : 2 250 mg/m ²	22 mois	Réponse globale	69 %
				Maladie stable	31 %
				Temps de progression médian	10.9 mois
				Survie globale	19.9 mois
				Neutropénie grade 3-4	40 %
				Anémie grade 3-4	9 %
				Nausées	11 %

				Vomissements	15 %		
				Neurotoxicité grade 3-4	28 %		
				Décès	2 patients		
Falcone 2007 [8]	Phase III Comparative : FOLFOXIRI vs. FOLFIRI Randomisée En association 1 ^{ère} ligne N= 244	Oxaliplatine : 85 mg/m ² Irinotecan : 165 mg/m ² 5-FU : 3 200 mg/m ² Acide folinique: 200 mg/m ²	15.2 mois		FOLFOXIRI	FOLFIRI	
				Réponse complète	8 %	6 %	
				Réponse partielle	58 %	35 %	
				Survie sans progression	9.8 mois	6.9 mois	
				Survie globale	22.6 mois	16.7 mois	
				Neurotoxicité périphérique grade 2-3	19 %	0 %	
				Neutropénie grade 3-4	50 %	28 %	
				Neutropénie fébrile	5 %	3 %	
				Diarrhée grade 3-4	20 %	12 %	
				Ychou 2008 [9]	Phase II FOLFOXIRI N= 24	Oxaliplatine : 85 mg/m ² Irinotecan : 180 mg/m ² Acide folinique: 400 mg/m ² 5-FU: 400 mg/m ²	
Survie globale à 2 ans	83 %						
Neutropénie grade 3-4	64.8 %						
Diarrhée	29.4 %						
Fatigue	23.8 %						
Crampe abdominale	14.7 %						
Neuropathie	11.8 %						
Nausées	11.8 %						
Souglakos 2006 [10]	Phase III Randomisée FOLFIRI (n=146) vs. FOLFOXIRI (n=137) 1 ^{ère} ligne N= 283	FOLFIRI : Irinotecan 180 mg/m ² ; Acide folinique 400 mg/m ² ; 5-FU 400 mg/m ² FOLFOXIRI: Irinotecan 150 mg/m ² ; Oxaliplatine 65 mg/m ² ; Acide folinique 200 mg/m ² ; 5-FU 400 mg/m ²			FOLFIRI	FOLFOXIRI	p
				Réponse globale	33.6 %	43 %	0.168
				Survie globale	19.5 mois	21.5 mois	0.337
				Temps jusqu'à progression	6.9 mois	8.4 mois	0.17

Cancer colorectal métastatique en 1^{ère} ligne ou 2^{ème} ligne, en association avec la capecitabine (protocole XELOX)

Cinq études de phase III [13 à 18] randomisées ont démontré la non infériorité d'une association de capecitabine et oxaliplatine (XELOX) versus une association de 5FU, acide folinique et oxaliplatine (FOLFOX), mais avec des syndrômes mains-pieds plus fréquent dans le bras XELOX.

Un schéma d'un jour toutes les 3 semaines (XELOX) versus 2 jours tous les 15 jours (FOLFOX) peut présenter des avantages en termes de qualité de vie et d'organisation des soins pour les patients et les équipes soignantes. Cette situation est donc temporairement acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat		
Cassidy 2008 [13]	Phase III randomisée portant sur 2034 patients atteints de cancers colorectaux métastatiques. Étude à 2 bras jusqu'en mai 2004 comparant XELOX et FOLFOX-4 (n=634), puis amendement pour un plan factoriel à 4 bras testant : - XELOX + placebo (n=350) - FOLFOX-4 + placebo (n=351) - XELOX + bevacizumab (n=350) - FOLFOX-4 + bevacizumab (n=343)	XELOX + bevacizumab (ou placebo) - bevacizumab (ou placebo) 7,5 mg/kg IV J1 - oxaliplatine 130 mg/m ² à J1 - capecitabine 1000 mg/m ² matin et soir, J1-14 tous les 28 jours. FOLFOX-4 + bevacizumab (ou placebo) - bevacizumab (ou placebo) 5 mg/kg J1 - oxaliplatine 85 mg/m ² J1 - acide folinique 200 mg/m ² J1et J2, - 5FU 400 mg/m ² J1et J2 - 5FU 600 mg/m ² en perfusion continue à J1et J2 tous les 14 jours		FOLFOX	XELOX	p
			Survie sans progression	8.5 mois	8 mois	NS
			Médiane de survie	19.6 mois	19.8 mois	NS
			Toxicité	Pas de différence sauf plus de syndromes main pied avec le XELOX (8 % grade 2, 6 % grade 3)		
Rothenberg 2008 [14]	Phase III randomisée portant sur 627 patients atteints de cancer colorectal métastatique, en 2 ^{ème} ligne de chimiothérapie après protocole à base d'irinotecan.	XELOX - oxaliplatine 130 mg/m ² à J1 - capecitabine 1 000 mg/m ² matin et soir, de J1à J14 tous les 28 jours. FOLFOX-4 - oxaliplatine 85 mg/m ² à J1 - acide folinique 200 mg/m ² à J1et J2, - 5FU 400 mg/m ² à J1et J2 - 5FU 600 mg/m ² en perfusion continue à J1et J2 tous les 14 jours		FOLFOX	XELOX	p
			Taux de réponse	12.4 %	15.3 %	NS
			Survie sans progression	4.8 mois	4.7 mois	NS
			Médiane de survie	11.9 mois	12.6 mois	NS
			Toxicité	Similaire. Plus de syndrome main pied pour XELOX.		

Ducreux Abstract ASCO 2007 [15]	Phase III randomisée portant sur 304 patients atteints de cancers colorectaux métastatiques en 1 ^{ère} ligne thérapeutique	XELOX - oxaliplatine 130 mg/m ² à J1 - capecitabine 1000 mg/m ² matin et soir, J1-14 tous les 28 jours. FOLFOX-6 - oxaliplatine 100 mg/m ² à J1 - acide folinique 400 mg/m ² à J1 - 5FU 400 mg/m ² à J1 - 5 FU continu, 2 400-3 000 mg/m ² en perfusion de 46 heures. Reprise à J15		FOLFOX	XELOX	p
			Taux de réponse	46 %	42 %	NS
			Survie sans progression	9.3 mois	8.8 mois	NS
			Survie	20.5 mois	19.9 mois	NS
			Neutropénie grade 3-4	62 %	27 %	0.001
			Thrombopénie grade 3-4	50 %	27 %	0.001
			Neutropénie fébrile	6 %	0 %	0.001
			Neuropathie grade 3-4	25 %	11 %	
Diaz-Rubio 2007 [16]	Phase III randomisée (n=348) XELOX vs FUOX	XELOX - oxaliplatine 130 mg/m ² à J1 - capecitabine 1 000 mg/m ² matin et soir, de J1 à J14 tous les 28 jours. FUOX 5-FU 2 250 mg/m ² /48h hebdomadaire + Oxaliplatine 85 mg/m ² tous les 15 jours		FUOX	XELOX	p
			Survie sans progression	9.5 mois	8.9 mois	0.153
			Survie	20.8 mois	18.1 mois	0.145
			Taux de réponse	46 %	37 %	0.154
			Durée de réponse	9.4 mois	9.2 mois	
			Diarrhée grade 3-4	24 %	14 %	0.027
			Mucite grade 3-4	43 %	28 %	0.005
Syndrome main pied	5 %	14 %	0.009			
Saltz 2008 [17]	Phase III Randomisée XELOX vs. FOLFOX puis Bevacizumab vs. Placebo N= 1401			Beva	Placebo	p
			Survie sans progression	9.4 mois	8 mois	0.0023
			Survie globale	21.3 mois	19.9 mois	0.077
			Réponse	Similaire		
Arkenau 2008 [18]	Méta-analyse de 6 essais randomisés phase II et III XELOX (n=1757) vs. FUOX (n=1737) N= 3494					

Cancer gastrique avancé ou métastatique en 1^{ère} ligne en association avec Epirubicine et Capecitabine

L'association oxaliplatine/epirubicine/capecitabine met en évidence une activité du protocole EOX [19].

Une étude de phase III portant sur 1002 patients démontre la non-infériorité en termes d'efficacité de la capecitabine et l'oxaliplatine versus le 5-FU et le cisplatine chez des patients non prétraités [20].

Cancer gastrique avancé ou métastatique en 1^{ère} ligne en association avec 5-FU et acide folinique : protocole FOLFOX

Plusieurs études de phase II étudient l'association FOLFOX et démontrent l'activité de cette association [21-22].

Dans une étude de phase III randomisée, cette association est moins toxique qu'avec la cisplatine en association avec 5-FU et acide folinique et montre une amélioration significative de l'efficacité et une moindre toxicité chez les patients âgés de plus de 65 ans [23].

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat			
Schonnemann 2008 [19]	Phase II En association 1 ^{ère} ligne N= 54	Oxaliplatine : 130 mg/m ² Epirubicine : 50 mg/m ² Capecitabine : 1000 mg/m ²		Réponse	45 %			
				Survie sans progression	6.8 mois			
				Survie	10.1mois			
				Neurotoxicité grade 2	36.5 %			
Cunningham 2008 [20]	Phase III Randomisée En association 1 ^{ère} ligne N= 1002	Epirubicine + cisplatine + 5-FU ou capecitabine (ECF ou ECX) vs. Epirubicine + oxaliplatine + 5-FU ou capecitabine (EOF ou EOX)			ECF	ECX	EOF	EOX
				Survie (mois)	9.9	9.9	9.3	11.2
				Survie à un an (%)	37.7	40.8	40.4	46.8
				Survie sans progression	Pas de différence			
				Répons globale	Pas de différence			
				Toxicité 5-FU vs. capecitabine	Pas de différence			
				Toxicité cisplatine vs. oxaliplatine	Toxicité moindre pour l'oxaliplatine			
Liu 2008 [21]	Phase II En association 1 ^{ère} ligne N= 44	Oxaliplatine : 85 mg/m ² Acide folinique : 200 mg/m ² 5-FU : 1000 mg/m ²		Réponse globale	52.5 %			
				Réponse complète	3 patients			
				Réponse partielle	18 patients			
				Maladie stable	11 patients			
				Maladie en progression	8 patients			
				Temps de progression médian	6.5 mois			
				Survie globale	10 mois			
				Toxicité hématologique grade 3	13.6 %			
Hwang 2008 [22]	Phase II En association 1 ^{ère} ligne N= 55	Oxaliplatine : 85 mg/m ² Acide folinique : 100 mg/m ² 5-FU : 3000 mg/m ²		Réponse globale	47.9 %			
				Réponse complète	5.4 %			
				Réponse partielle	36.4 %			
				Maladie stable	34.5 %			
				Maladie en progression	10.9 %			
				Temps de progression médian	5.6 mois			
				Survie globale	10.8 mois			

				Leucopénie grade 3-4	12.7 %		
				Thrombocytopénie grade 3-4	5.4 %		
				Neuropathie périphérique	61.8 %		
AI-Batran 2008 [23]	Phase III Randomisée En association 1 ^{ère} ligne FOLFOX vs. 5-FU + acide folinique + cisplatine (FLP) N= 220	Oxaliplatine : 85 mg/m ² 5-FU : 2 600 ou 2 000 mg/m ² Acide folinique : 200 mg/m ² Cisplatine : 50 mg/m ²			FOLFOX	FLP	
					Survie sans progression	5.8 mois	3.9 mois
					Survie globale	10.7 mois	8.8 mois
					Réponse patients > 65 ans	41.3 %	16.7 %
					Temps échec de traitement patients > 65 ans	5.4 mois	2.3 mois
					Survie sans progression patients > 65 ans	6 mois	3.1 mois
					Survie globale patients > 65 ans	13.9 mois	7.2 mois
					Anémie	54 %	72 %
					Nausées	53 %	70 %
					Vomissements	31 %	52 %
					Thromboembolisme	0.9 %	7.8 %
					Neuroptahie périphérique	22 %	63 %

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. André T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, Ross P, Leslie M, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2008.
2. Manzione L, Romano R, Germano D. Chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with advanced biliary tract cancer: a single-institution experience. *Oncology* 2007; 73 : 311-5.
3. [N. Gebbia, F. Verderame, R. Di Leo, D. Santangelo, G. Cicero, M. Valerio, C. Arcara, G. Badalamenti, F. Fulfaro, I. Carreca A phase II study of Oxaliplatin \(O\) and Gemcitabine \(G\) first line chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancers. *J Clin Oncol* 2005; 23 \(16S\):4132](#)
4. [André T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, Selle F, Paye F, Hannoun L, Houry S, Gayet B, Lotz JP, de Gramont A, Louvet C; GERCOR Group. Gemcitabine combined with oxaliplatin \(GEMOX\) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004; 15:1339-43.](#)
5. [Nehls O, Klump B, Arkenau HT, Hass HG, Greschniok A, Gregor M, Porschen R. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin for advanced biliary system adenocarcinomas : a prospective phase II trial. *Br J Cancer* 2002; 87:702-4.](#)
6. [O. Nehls, H. Oettle, J.-T. Hartmann, R. Hofheinz, A. Hochhaus, M. Makowski, D. Arnold, C. Burkart, M. Gregor, B. Klump A multicenter phase II study of capecitabine plus oxaliplatin \(CapOx\) in advanced biliary system adenocarcinomas. 2004 ASCO Annual Meeting Abstract 4091](#)
7. Abad A, Massuti B, Anton A, Vega ME, Yuste AL, Marcuello E, et al. Colorectal cancer metastasis resectability after treatment with the combination of oxaliplatin, irinotecan and 5-fluorouracil. Final results of a phase II study. *Acta Oncol* 2008; 47 : 286-92.
8. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil,

leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 1670-6.

9. [Ychou M, et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin \(FOLFIRINOX\): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemoth Pharmacol.* 2008 Jul;62 \(2\):195-201](#)
10. [Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, et al FOLFOXIRI \(folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan\) vs FOLFIRI \(folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan\) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer \(MCC\): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group \(HORG\). *Br J Cancer* 2006; 94:798-805.](#)
11. [Ychou M, Conroy T, Seitz JF, Gourgou S, Hua A, Mery-Mignard D, Kramar A. An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/ 5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol.* 2003 ; 14:481-9.](#)
12. [Masi G, Cupini S, Marcucci L, Cerrri E, Loupakis F, Allegrini G, et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13:58-65.](#)
13. Cassidy J, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 20;26 (12):2006-12.
14. Rothenberg ML, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol.* 2008 Oct; 19(10):1720-6.
15. Ducreux M, et al. Efficacy and safety findings from a randomized phase III study of capecitabine + oxaliplatin (XELOX) vs. infusional 5-FU/LV + oxaliplatin (FOLFOX-6) for metastatic colorectal cancer. Abstract n° 4029. ASCO 2007.
16. Diaz-Rubio E, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the treatment of digestive tumors trial. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 20;25(27):4224-30.
17. Saltz LB, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 20; 26 (12):2013-9.
18. Arkenau HT, et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer : a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 20;26 (36):5910-7.
19. Schonemann KR, Jensen HA, Yilmaz M, Jensen BV, Larsen O, Pfeiffer P. Phase II study of short-time oxaliplatin, capecitabine and epirubicin (EXE) as first-line therapy in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 2008.
20. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358 : 36-46.
21. Liu ZF, Guo QS, Zhang XQ, Yang XG, Guan F, Fu Z, et al. Biweekly oxaliplatin in combination with continuous infusional 5-fluorouracil and leucovorin (modified FOLFOX-4 regimen) as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2008; 31 : 259-63.
22. Hwang WS, Chao TY, Lin SF, Chung CY, Chiu CF, Chang YF, et al. Phase II study of oxaliplatin in combination with continuous infusion of 5-fluorouracil/leucovorin as first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* 2008; 19 : 283-8.
23. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008; %20;26 : 1435-42.

▶ ERBITUX® - CETUXIMAB	
Nom commercial	ERBITUX®
Dénomination commune internationale	CETUXIMAB
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	MERCK LIPHA SANTE
Présentation	fl 5 mg/ml 20 ml et 100 ml
Date de 1 ^{ère} publication	Janvier 2007
Date de révision	Décembre 2008 (Mise à Jour AMM) Mai 2009

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

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

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancer colorectal en 1^{ère} ligne en association au bevacizumab.
- Cancer du pancréas en association à la gemcitabine.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancer colorectal en 1^{ère} ligne en association au bevacizumab

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

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

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
					Bras A	Bras B	p
Tol 2008 CAIRO2 [1]	Phase III Randomisée 1 ^{ère} ligne Bevacizumab + oxaliplatine + capecitabine (bras A) Bras A + cetuximab (bras B) N= 755	Bevacizumab : 7.5 mg/kg Oxaliplatine : 130 mg/m ² Capecitabine : 1 000 mg/m ² Cetuximab : 400 mg/m ² puis 250 mg/m ²	23 mois	Arrêt de traitement lié à la toxicité	25.9%	29.6%	
				Toxicité de grade 3-4	73.2%	81.7%	0.006
				Diarrhée	19.1%	26%	0.03
				Fatigue	13.1%	15%	0.46
				Hypertension	14.8%	9.3%	0.02
				Nausée	8.5%	6.3%	0.26
				Neuropathie sensorielle	10.4%	7.7%	0.20
				Syndrome main-pied	19.4%	18.6%	0.78
				Décès	193	214	
				Survie sans progression	10.7 mois	9.8 mois	0.01
				Réponse globale	50%	52.7%	0.49
				Survie globale	20.3 mois	19.4 mois	0.16
				Mortalité à 60 jours	1.9%	2.7%	0.46

Cancer du pancréas en association à la gemcitabine

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

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

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

▶ FARMORUBICINE® ET GÉNÉRIQUES - EPIRUBICINE	
Nom commercial	FARMORUBICINE®
Dénomination commune internationale	EPIRUBICINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	Farmorubicine® : Pfizer Génériques : Dakota Pharm, Ebewe Pharma France SAS, Hospira-Mayne Pharma, Intsel Chimos Marsing France, Mylan S.A.S, Panpharma SA, Ratiopharm, Sandoz France, Teva Classics
Présentation	Sol. inj. pour perf. 10mg ; 10mg/5ml ; 20 mg ; 20 mg/10 ml ; 50mg ; 50mg/25 ml, 150 mg; 200 mg/100 ml
Date de 1 ^{ère} publication	Janvier 2007
Date de révision	Décembre 2008 (Mise à Jour AMM) Mai 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 de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas, cancers hépatocellulaires.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ GEMZAR® ET GÉNÉRIQUES - GEMCITABINE	
Nom commercial	GEMZAR®
Dénomination commune internationale	GEMCITABINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	Gemzar® : Lilly France Génériques : Hospira-Mayne Pharma, Mylan S.A.S, Sandoz France
Présentation	200 mg et 1000 mg Lyophilisat pour usage parentéral
Date de 1 ^{ère} publication	Janvier 2007
Date de révision	Décembre 2008 (Mise à Jour AMM) Mai 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.

- Adénocarcinome du pancréas, localement avancé ou métastatique.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Cancer des voies biliaires avancé et/ou métastatique en monothérapie ou en association avec l'oxaliplatine.
- Cancer du pancréas : traitement adjuvant.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Cancer des voies biliaires avancé et/ou métastatique en monothérapie ou en association avec l'oxaliplatine (protocole GEMOX) (tumeur non résecable et/ou patient non opérable)

Dans ce type de cancer relativement rare, on dispose d'études de phase II non contrôlées avec un faible effectif. En monothérapie, la gemcitabine a montré des résultats avec une médiane de survie > 6 mois, et une tolérance acceptable [1 à 4].

D'autres études étudient des polychimiothérapies associées à la gemcitabine en particulier l'association avec l'oxaliplatine [6-8-10], le 5 FU [11-12-13], l'irinotecan [14], la capecitabine [15-16] et la radiothérapie [5].

L'association avec l'oxaliplatine apparaît être une des plus intéressantes avec de meilleurs résultats même chez les patients déjà prétraités mais avec une toxicité supérieure qu'avec la monothérapie de gemcitabine.

Lors de l'utilisation pour le traitement du cancer des voies biliaires avancé et/ou métastatique, il est recommandé aux prescripteurs une attention particulière en termes d'effets indésirables dont l'intensité peut être majorée du fait de l'association à l'oxaliplatine.

Cette situation est donc temporairement acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Tsavaris 2004 [2]	Phase II Monothérapie N= 30	800 mg/m ²		Réponse partielle	30 %
				Maladie stable	36.7 %
				Réponse globale	31.5 %
				Temps jusqu'à progression de la maladie	7 mois
				Survie globale	14.2 mois
Penz 2001 [3]	Phase II Monothérapie N= 32	2 200 mg/m ²		Réponse partielle	22 %
				Durée de réponse	6 mois
				Maladie stable	44 %
				Maladie en progression	34 %
				Temps jusqu'à progression	5.6 mois
				Survie globale	11.5 mois
				Survie à un an	44 %
				Leucocytopénie grade 3	2 patients
				Granulocytopénie grade 3	2 patients
				Thrombocytopénie grade 3	2 patients
Anémie grade 3	1 patient				

Gelibter 2005 [4]	Phase II Monothérapie 1 ^{ère} ligne N= 40 (cancer pancréas 27 et voies biliaires 13)	1 000 mg/m ²	Réponse globale	15 %
			Temps jusqu'à échec de traitement	17 semaines
			Survie sans progression	19 semaines
			Survie à un an	25.8 %
			Neutropénie grade 3-4	4.2 %
			Anémie grade 3	1.4 %
			Thrombocytopénie grade 3	2.1 %
Lin 2003 [5]	Phase II Monothérapie N= 24	1 000 mg/m ²	Réponse complète	1 patient
			Réponse partielle	2 patients
			Réponse globale	12.5 %
			Maladie stable	8 patients
			Maladie en progression	13 patients
			Survie sans progression	2.5 mois
			Survie globale	7.2 mois
André 2008 [6]	Phase II En association : GEMOX 1 ^{ère} ligne N= 70	Oxaliplatine : 100 mg/m ² Gemcitabine : 1 000 mg/m ²	Réponse partielle	10 patients
			Maladie stable	24 patients
			Réponse globale	24.8 %
			Survie globale	8.8 mois
			Survie sans progression	3.4 mois
			Thrombocytopénie	14.9 %
			Anémie	10.4 %
			Neutropénie	11.9 %
			Manzione 2007 [7]	Phase II En association : GEMOX 1 ^{ère} ligne N= 35
Réponse partielle	12 patients			
Réponse complète	2 patients			
Survie globale	10 mois			
Neutropénie grade 3	9 %			
Thrombocytopénie grade 3	21 %			
Neuropathie grade 3	9 %			
Gebbia Abstract ASCO 2005 [8]	Phase II 1 ^{ère} ligne GEMOX N= 24	Oxaliplatine : 100 mg/m ² Gemcitabine : 1 000 mg/m ²	Réponse globale	50 %
			Réponse complète	1 patient
			Réponse partielle	11 patients
			Maladie stable	5 patients
			Maladie en progression	7 patients
			Temps jusqu'à progression	10 mois
			Survie globale	14 mois
			Neutropénie grade 2-3	25 %
			Thrombocytopénie grade 2	12.5 %
			Neuropathie	33 %

				périphérique grade 1-2		
				Neuropathie grade 3	8 %	
				Nausées et vomissements grade 1-2	25 %	
André 2004 [9]	Phase II 1 ^{ère} ligne GEMOX Gpe A : PS=0-2 et/ou bilirubine < 2.5 x normal (n=33) Gpe B : PS > 2 et/ou bilirubine > 2.5 x normal (n=23)	Oxaliplatine : 100 mg/m ² Gemcitabine : 1 000 mg/m ²			A	B
				Réponse globale	36 %	22 %
				Maladie stable	26 %	30 %
				Maladie en progression	39 %	48 %
				Survie sans progression	5.7 mois	3.9 mois
				Survie globale	15.4 mois	7.6 mois
				Neutropénie grade 3-4	14 %	
				Thrombocytopénie grade 3-4	9 %	
				Nausée/Vomissement grade 3-4	5 %	
				Neuropathie périphérique grade 3-4	7 %	

Cancer du pancréas : traitement adjuvant

Dans l'étude de Phase III de Oettle [20] confirmée par la présentation de Neuhaus à l'ASCO 2008 [19], il y a un bénéfice significatif à la fois en survie sans rechute et en survie. Le bénéfice observé quel que soit l'envahissement ganglionnaire et quelle que soit la présence ou non de résidus postopératoires.

En termes de sécurité les caractéristiques de la population traitée, la posologie et le rythme utilisés sont semblables à ceux des essais ayant conduit à l'AMM dans l'adénocarcinome du pancréas.

L'essai de Regine [21] vient renforcer que la gemcitabine est supérieure au 5-FU en traitement adjuvant du cancer du pancréas. 539 patients ont été inclus dans l'étude randomisant le 5-FU versus la gemcitabine en chimiothérapie adjuvante encadrant une radiochimiothérapie adjuvante à base de 5-FU. Il n'y a pas de différence d'efficacité entre les médicaments, mais le protocole prévoyait une analyse séparée pour les patients atteints d'un cancer de la tête du pancréas (N = 388). Dans ce sous-groupe, après ajustement sur les facteurs pronostiques, il y a un bénéfice en faveur des patients traités par la gemcitabine.

Cette situation est donc temporairement acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
Neuhaus Abstract ASCO 2008 Etude CONKO-001 [19]	Phase III Randomisée Contrôlée N= 368 Patients après résection complète	1 000 mg/m ²			G	O
				Survie sans maladie	85.6 %	
				Survie globale	82.8 %	
				Survie sans maladie médiane	13.4 mois	6.9 mois
				Survie sans maladie à 3 ans	23.5 %	8.5 %

	Gemcitabine (G) vs. Observation (O)			Survie sans maladie à 5 ans	16 %	6.5 %	
				Survie globale médiane	22.8 mois	20.2 mois	
				Survie à 3 ans	36.5 %	19.5 %	
				Survie à 5 ans	21 %	9 %	
Oettle 2007	Phase III Randomisée Gemcitabine (G ; n= 179) vs. Observation (O ; n= 175) Patients après résection complète	1 000 mg/m ²	53 mois		G	O	p
Etude CONKO- 001 [20]	N= 368			Survie sans maladie	13.4 mois	6.9 mois	0.001
				Survie sans maladie à 3 ans	23.5 %	7.5 %	
				Survie sans maladie à 5 ans	16.5 %	5.5 %	
				Survie médiane	22.1 mois	20.2 mois	NS
				Survie globale à 3 ans	34 %	20.5 %	
				Survie globale à 5 ans	22.5 %	11.5 %	
Regine 2008 [21]	Phase III Randomisée N= 538	Gemcitabine : 1 000 mg/m ²			G	5-FU	
	Gemcitabine en adjuvant vs. 5-FU	5-FU : 250 mg/m ²		Survie	20.5 mois	16.9 mois	
				Survie à 3 ans	31 %	22 %	
				Toxicité hématologique grade 4	14 %	1 %	

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Gebbia V, Giuliani F, Maiello E, Colucci G, Verderame F, Borsellino N, Mauceri G, Caruso M, Tirrito ML, Valdesi M. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single-agent gemcitabine or in combination with levofoinic acid and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study. J Clin Oncol 2001; 19:4089-91.](#)
2. [Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P, Gennatas K, Polyzos A, Mouratidou D, Tsipras H, Margaritis H, Papastratis G, Tzima E, Papadoniou N, Karatzas G, Papalambros E. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. Invest New Drugs 2004; 22:193-8.](#)
3. [Penz M, Kornek GV, Raderer M, Ulrich-Pur H, Fiebiger W, Lenauer A, Depisch D, Krauss G, Schneeweiss B, Scheithauer W. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. Ann Oncol 2001; 12:183-6.](#)
4. [Gelibter A, Malaguti P, Di Cosimo S, Bria E, Ruggeri EM, Carlini P, Carboni F, Ettore GM, Pellicciotta M, Gianarelli D, Terzoli E, Cognetti F, Milella M. Fixed dose rate gemcitabine infusion as first line treatment for advanced stage carcinoma of the pancreas and biliary tree. Cancer 2005; 104:1237-45.](#)
5. [Lin MH, Chen JS, Chen HH, Su WC. A phase II trial of gemcitabine in the treatment of advanced bile duct and periampullary carcinomas. Chemotherapy 2003; 49:154-8.](#)
6. [Andre T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, Ross P, Leslie M, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. Br J Cancer 2008.](#)
7. [Manzione L, Romano R, Germano D. Chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with advanced biliary tract cancer: a single-institution experience. Oncology 2007; 73 : 311-5.](#)

8. [Gebbia N, Verderame F, Di Leo R, Santangelo D, Cicero G, Valerio MR, Arcara C, Badalamenti G, Fulfarò F, Carreca I. A phase II study of oxaliplatin \(O\) and gemcitabine \(G\) first line chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancers. J Clin Oncol 2005; 23 \(16S\) Part I: 4132.](#)
9. [André T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, Selle F, Paye F, Hannoun L, Houry S, Gayet B, Lotz JP, de Gramont A, Louvet C. Gemcitabine combined with oxaliplatin \(GEMOX\) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. Ann Oncol. 2004; 15:1339-43.](#)
10. [Maindrault-Goebel F, Selle F, Rosmorduc O et al. A phase II study of gemcitabine and oxaliplatin \(GEMOX\) in advanced biliary adenocarcinoma \(ABA\). Final Results. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:293a.](#)
11. [Murad AM, Guimaraes RC, Aragao BC, Rodrigues VH, Scalabrini-Neto AO, Padua CA, Moore FC. Phase II trial of the use of gemcitabine and 5 fluorouracil in the treatment of advanced pancreatic and biliary tract cancer. Am J Clin Oncol 2003; 26:151-4?](#)
12. [Alberts SR, Al Khatib H , Mahoney MR, Burgart L, Cera PJ, Flynn PJ, Finch TR, Levitt R, Windchitl HE, Knost JA, Tschetter LK. Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a north central treatment Group phase II trial. Cancer 2005; 103:111-8.](#)
13. [Knox JJ, Hedley D, Oza A, Siu LI, Pond GR, Moore MJ. Gemcitabine concurrent with continuous infusional 5 fluorouracil in advanced biliary cancers: a review of the Princess Margaret Hospital experience. Ann Oncol 2004; 15:770-4.](#)
14. [Bhargava P, Jani CR, Savarese DM, O'Donnell JL, Stuart KE, Rocha Lima CM. Gemcitabine and irinotecan in locally advanced or metastatic biliary cancer: preliminary report. Oncology 2003; 17 \(9 supp9\):23-6.](#)
15. [Cho JY, Paik YH , Chang YS, Lee SJ, Song SY, Chung JB, Park MS, Yu JS, Yoon DS. Capecitabine combined with gemcitabine \(Capgem\) as first line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. Cancer 2005; 104:2753-8.](#)
16. [Knox JJ, Hedley D, Oza A, Feld R, Siu LL, Chen E, Nematollahi M, Pond GR, Zhang J, Moore MJ. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. J Clin Oncol 2005; 23:2332-8.](#)
17. [Dingle BH, Rumble RB, Brouwers MC: cancer care Ontario's program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. The role of gemcitabine in the treatment of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: a systematic review. Can J Gastroenterol 2005;19:711-6.](#)
18. [Scheithauer W. Review of gemcitabine in biliary tract carcinoma. Semin Oncol 2002; 29 \(6 Suppl 20\): 40-5.](#)
19. [Neuhaus P, et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer \(PC\). Abstract - No. LBA4504 2008 ASCO Annual Meeting .](#)
20. [Oettle H et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA. 2007 Jan 17;297\(3\):267-77](#)
21. [Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 299 : 1019-26.](#)

▶ LIPIOCIS® - ESTERS AG IODES	
Nom commercial	LIPIOCIS®
Dénomination commune internationale	ESTERS AG IODES
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	CIS BIO INTERNATIONAL
Présentation	fl. 2 ml
Date de 1 ^{ère} publication	Janvier 2007
Date de révision	Décembre 2008 (Mise à Jour AMM) Mai 2009

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

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

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ PHOTOBARR® - PORFIMER SODIUM	
Nom commercial	PHOTOBARR®
Dénomination commune internationale	PORFIMER SODIUM
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	AXCAN PHARMA
Présentation	15 mg et 75 mg, poudre pour solution injectable
Date de 1 ^{ère} publication	Janvier 2007
Date de révision	Décembre 2008 (Mise à Jour AMM) Mai 2009

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

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

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ PHOTOFRIN® - PORFIMER SODIUM	
Nom commercial	PHOTOFRIN®
Dénomination commune internationale	PORFIMER SODIUM
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	AXCAN PHARMA
Présentation	15 mg et 75 mg, poudre pour solution injectable
Date de 1 ^{ère} publication	Janvier 2007
Date de révision	Décembre 2008 (Mise à Jour AMM) Mai 2009

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

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

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ TAXOL [®] , PAXENE [®] ET GÉNÉRIQUES - PACLITAXEL	
Nom commercial	TAXOL [®] , PAXENE [®] ET GÉNÉRIQUES
Dénomination commune internationale	PACLITAXEL
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	Taxol [®] : Bristol Myers Squibb Paxene [®] : Norton Healthcare Limited Génériques paclitaxel : Dakota Pharm, Ebewe Pharma France sas, Hospira-Mayne Pharma, Mylan S.A.S, Ratiopharm, Sandoz France, Teva Classics
Présentation	6mg/ml, fl 16,5ml, 25ml, 50ml, 5ml
Date de 1 ^{ère} publication	Janvier 2007
Date de révision	Décembre 2008 (Mise à Jour AMM) Mai 2009

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Sans objet.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancer de l'œsophage avancé en préopératoire, associé ou non à une radiothérapie.
- Cancer gastrique localement avancé ou métastatique.
- Cancer de l'œsophage avec radiochimiothérapie concomitante.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancer de l'œsophage avancé en pré-opératoire associé ou non à une radiothérapie

Dans les carcinomes invasifs œsophagiens potentiellement opérables (I-III), une étude de phase II associant le 5-FU-carboplatine au paclitaxel et à la radiothérapie a montré une efficacité au prix de 73 % de leucopénies et 43 % d'œsophagites grade III/IV [1].

Parmi les autres études retrouvées dans la littérature [4, 5, 6, 7], il a été démontré que l'activité de cette association était liée à une forte toxicité [2-3]. L'étude d'Adelstein [3] montrait une toxicité accrue d'une association à base de paclitaxel par rapport à une série historique du même établissement avec du 5-FU.

Au total, l'association paclitaxel à un sel de platine n'a pas montré d'efficacité supérieure à l'association « 5FU - sel de platine » au prix d'une toxicité supérieure. Cette situation est donc non acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Meluch 2003 [1]	Phase II Patients non prétraités En association et radiation N= 129	Paclitaxel : 200 mg/m ² Carboplatine 5-FU : 225 mg/m ²	45 mois	Réponse complète	38 %
				Survie	22 mois
				Survie à un an	71 %
				Survie à 2 ans	47 %
				Survie à 3 ans	41 %
				Leucopénie grade 3-4	73 %
				Œsophagite grade 3-4	43 %
Ajani 2001 [2]	Phase II En association et radiation N= 37	Paclitaxel : 200 mg/m ² Cisplatine : 15mg/m ² 5-FU: 750 mg/m ²	20 mois	Réponse complète	30 %
				Survie	Non atteinte
				Décès	2 liés à la chirurgie

Cancer gastrique localement avancé ou métastatique

Les données bibliographiques qui sous-tendent cette situation sont pauvres et hétérogènes. Dans l'essai de Stathopoulos [8], 47 patients non répondeurs ou en progression suite à une première ligne ont reçu du paclitaxel et carboplatine. Treize patients ont eu une réponse partielle, 3 une réponse mineure et 13 une stabilité.

L'essai de Yamaguchi [9] portant sur 32 patients intéresse une population mixte de patients non préalablement traités (17 patients) et de prétraités (15 patients) qui ont reçu 210 mg/m² de paclitaxel avec une neutropénie grade III/IV chez 88 % des patients.

Les autres articles référencés [10, 11, 12] ont trait à des patients non préalablement traités.

Cette situation est considérée comme non acceptable du fait de la toxicité.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Stathopoulos 2002 [8]	Phase II En association Patients prétraités N= 47	Paclitaxel : 175 mg/m ² Carboplatine		Réponse partielle	27.66 %
				Survie (réponse partielle)	10 mois
				Maladie stable	13 pts
				Réponse mineure	3 pts
				Survie (MS et RM)	6 mois
				Maladie en progression	38.29 %
				Survie (maladie en progression)	3 mois
Yamaguchi 2002 [9]	Phase II Monothérapie Patients prétraités (66 %) et naïfs (34 %) N= 32	Paclitaxel : 210 mg/m ²		Réponse partielle	28 %
				Maladie stable	37.5 %
				Maladie en progression	34.4 %
				Temps de réponse	20 jours
				Durée de réponse	87 jours
				Survie	234 jours
				Leucopénie grade 3-4	59 %
Neutropénie grade 3-4	88 %				

Cancer de l'œsophage avec radiochimiothérapie concomitante

Dans une étude de phase II randomisée associant paclitaxel et radiothérapie et comportant du paclitaxel dans les deux bras, une toxicité importante a été mise en évidence dans les deux bras conduisant dans un bras à 3 % et dans l'autre à 6 % de décès lié au traitement [13].

Cette situation est donc non acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
					Bras A	Bras B
Ajani 2008 [13]	Phase II Randomisée Induction par 5-FU + cisplatine + paclitaxel suivi de 5-FU + paclitaxel + radiation 50.4Gy (bras A) vs. Induction par paclitaxel + cisplatine suivi de cisplatine + paclitaxel + radiation 50.4Gy (bras B) N= 84 (41 bras A et 43 bras B)			Survie	28.7 mois	14.9 mois
				Survie à un an	75.7 %	69 %
				Survie à 2 ans	56 %	37 %
				Survie médiane	29 mois	15 mois
				Toxicité grade 3	54 %	40 %
				Toxicité grade 4	27 %	40 %

				Neutropénie fébrile	22 %	17 %
				Myélotoxicité	38 %	69 %
				Décès lié au traitement	3 %	6 %

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Meluch AA, Greco FA, Gray JR, Thomas M, Sutton VM, Davis JL, Kalman LA, Shaffer DW, Yost K, Rinaldi DA, Hainsworth JD. Preoperative therapy with concurrent paclitaxel/carboplatin/infusional 5-FU and radiation therapy in locoregional esophageal cancer: final results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. Cancer J 2003; 9: 251-60](#)
2. [Ajani JA, Komaki R, Putnam JB, Walsh G, Nesbitt J, Pisters PW, Lynch PM, Vaporciyan A, Smythe R, Lahoti S, Rajjman I, Swisher S, Martin FD, Roth JA. A three-step strategy of induction chemotherapy then chemoradiation followed by surgery in patients with potentially resectable carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. Cancer 2001; 92: 279-86.](#)
3. [Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, Larto MA, Ciezki J, Saxton J, DeCamp M, Vargo JJ, Dumot JA, Zuccaro G. Does paclitaxel improve the chemoradiotherapy of locoregionally advanced esophageal cancer? A nonrandomized comparison with fluorouracil-based therapy. J Clin Oncol 2000; 18:2032-9.](#)
4. [Urba SG, Orringer MB, Janettonni M, Hayman JA, Satoru H. Concurrent cisplatin, paclitaxel, and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma. Cancer 2003; 98: 2177-83.](#)
5. [Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Meluch AA, Baker MN, Morrissey LH, Greco FA. Paclitaxel, carboplatin, and long-term continuous infusion of 5-fluorouracil in the treatment of advanced squamous and other selected carcinomas: results of a Phase II trial. Cancer 2001;92: 642-9.](#)
6. [Polee MB, Tilanus HW, Eskens FA, Hoekstra R, Van der Burg ME, Siersema PD, Stoter G, Van der Gaast A. Phase II study of neo-adjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin given every 2 weeks for patients with a resectable squamous cell carcinoma of the esophagus. Ann Oncol 2003; 14: 1253-7.](#)
7. [Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the oesophagus. N Engl J Med 1992; 326:1629-31.](#)
8. [Stathopoulos GP, Rigatos SK, Fountzilas G, Polyzos A, Stathopoulos JG. Paclitaxel and carboplatin in pretreated advanced gastric cancer: a phase II study. Oncol Rep 2002; 9:89-92.](#)
9. [Yamaguchi K, Tada M, Horikoshi N, Otani T, Takiuchi H, Saitoh S, Kanamaru R, Kasai Y, Koizumi W, Sakata Y, Taguchi T: Paclitaxel Gastric Cancer Study Group in Japan. Phase II study of paclitaxel with 3-h infusion in patients with advanced gastric cancer. Gastric Cancer 2002; 5:90-5.](#)
10. [Kruijtzter CM, Boot H, Beijnen JH, Lochs HL, Parnis FX, Planting AS, Pelgrims JM, Williams R, Mathot RA, Rosing H, Schot ME, Van Tinteren H, Schellens JH. Weekly oral paclitaxel as first-line treatment in patients with advanced gastric cancer. Ann Oncol 2003; 14: 197-204.](#)
11. [Murad AM, Petroianu A, Guimaraes RC, Aragao BC, Cabral LO, Scalabrini-Neto AO. Phase II trial of the combination of paclitaxel and 5-fluorouracil in the treatment of advanced gastric cancer: a novel, safe, and effective regimen. Am J Clin Oncol 1999; 22:580-6?](#)
12. [Kornek GV, Raderer M, Schull B, Fiebigler W, Gedlicka C, Lenauer A, Depisch D, Schneeweiss B, Lang F, Scheithauer W. Effective combination chemotherapy with paclitaxel and cisplatin with or without human granulocyte colony-stimulating factor and/or erythropoietin in patients with advanced gastric cancer. Br J Cancer 2002; 86:1858-63.](#)

13. Ajani JA, Winter K, Komaki R, Kelsen DP, Minsky BD, Liao Z, et al. Phase II randomized trial of two nonoperative regimens of induction chemotherapy followed by chemoradiation in patients with localized carcinoma of the esophagus: RTOG 0113. *J Clin Oncol* 2008; 26 : 4551-6.

▶ TAXOTERE® - DOCETAXEL	
Nom commercial	TAXOTERE®
Dénomination commune internationale	DOCETAXEL
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	SANOFI - AVENTIS
Présentation	20 mg/2 ml et 80 mg/8 ml
Date de 1 ^{ère} publication	Janvier 2007
Date de révision	Décembre 2008 (Mise à Jour AMM) Mai 2009

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

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

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

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

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

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

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

Il n'y a pas d'argument pour penser que les adénocarcinomes de l'œsophage soient biologiquement différents des adénocarcinomes de la jonction œsogastrique ; l'anatomopathologie, l'épidémiologie, l'histoire naturelle et la sensibilité à la chimiothérapie étant comparables. L'utilisation du docetaxel paraît donc licite si nécessaire dans cette localisation orpheline. Il faut être toutefois conscient de l'incidence élevée de toxicité grade 3-4 avec ce protocole.

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

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
					DCF	CF
Ajani 2007 [1]	Phase III Randomisée En association Docetaxel + cisplatine + 5-FU (DCF, n=221) vs. Cisplatine + 5-FU (CF, n=224) N= 445 Cancer gastrique et oesophage	DCF : Docetaxel : 75 mg/m ² Cisplatine : 75 mg/m ² Fluorouracile: 750 mg/m ² CF: Cisplatine: 100 mg/m ² Fluorouracile: 1 000 mg/m ²				
				Temps jusqu'à aggravation KPS	6.1 mois	4.8 mois
				Patients à un an n'ayant pas d'aggravation KPS	33.1 %	15.8 %
				Temps jusqu'à perte de poids de 5 %	5.8 mois	4.4 mois
				Patients à un an n'ayant pas perte de poids de 5 %	40.6 %	25.3 %
				Temps jusqu'à diminution de l'appétit	7.5	6.2
				Patients à un an sans diminution de l'appétit	40.9 %	28.8 %
				Survie sans douleur	10.3 mois	9.5 mois
Van Cutsem 2006 [2]	Phase III Randomisée 1 ^{ère} ligne Cancer gastrique avancé N= 445 Docetaxel + Cisplatine + 5-FU (DCF, n= 221) vs. Cisplatine + 5-FU (CF, n= 224)	Docetaxel : 75 mg/m ² Cisplatine : 75 mg/m ² ou 100 mg/m ² 5-FU : 1 000 mg/m ²			DCF	CF
				Survie à 2 ans	18 %	9 %
				Toxicité grade 3-4	69 %	59 %
				Neutropénie	82 %	57 %
				Diarrhée	19 %	8 %
				Léthargie	19 %	14 %

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

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 3205-9.
2. Van Cutsem E, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 study group. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 1;24(31): 4991-7.

3. Lorenzen S, Hentrich M, Haberl C, Heinemann V, Schuster T, Seroneit T, et al. Split-dose docetaxel, cisplatin and leucovorin/fluorouracil as first-line therapy in advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: results of a phase II trial. *Ann Oncol* 2007; 18 : 1673-9.
4. Chiarion-Sileni V, Corti L, Ruol A, Innocente R, Boso C, Del BP, et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin and fluorouracil followed by carboplatin and radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2007; 96 : 432-8.
5. [Moiseyenko M, Ajani JA, Tjulandin SA, Majlis A, Constenla M, Boni C, Anelli A, Yver AJ, Van Cutsem E, on behalf of the TAX 325 Study Group. Final results of a randomized controlled phase III trial \(TAX 325\) comparing docetaxel combined with cisplatin and 5-fluorouracil to cisplatin and 5-fluorouracil in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. J Clin Oncol 2005; 23 \(16S\) Part I: 4002](#)

▶ TOMUDEX® - RALTITREXED	
Nom commercial	TOMUDEX®
Dénomination commune internationale	RALTITREXED
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	HOSPIRA
Présentation	fl 2 mg
Date de 1 ^{ère} publication	Janvier 2007
Date de révision	Décembre 2008 (Mise à Jour AMM) Mai 2009

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

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

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

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

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancer colorectal en situation adjuvante.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

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

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

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

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

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

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancer colorectal en situation adjuvante

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

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

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

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

▶ VECTIBIX® - PANITUMUMAB	
Nom commercial	VECTIBIX®
Dénomination commune internationale	PANITUMUMAB
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	AMGEN
Présentation	20 mg/ml sol à diluer pour perf
Date de 1 ^{ère} publication	Mai 2009
Date de révision	

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

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

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancer colorectal en 1^{ère} ligne en association au bevacizumab.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancer colorectal en 1^{ère} ligne en association au bevacizumab

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

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
					Bras A	Bras B
Hecht 2009 [1]	Phase III Randomisée 1 ^{ère} ligne Bevacizumab + oxaliplatine + (bras A, n= 410) vs. Bras A + panitumumab (bras B, n= 431) N= 823					
				Survie sans progression	49 %	55 %
				Survie sans progression	11 mois	9.5 mois
				Temps jusqu'à échec de traitement	5.9 mois	5.7 mois
				Réponse complète	2 patients	0 patient
				Réponse partielle	45 %	45 %
				Maladie stable	34 %	29 %
				Survie globale	20.6 mois	19.3 mois
				Diarrhée	13 %	24 %
				Infection	10 %	19 %
				Déshydratation	6 %	18 %
				Toxicité cutanée	2 %	39 %
				Hypokaliémie	4 %	10 %
				Embolie pulmonaire	4 %	6 %

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

ANNEXE

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

ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 1/2/2009

Traitement adjuvant après résection d'un cancer colorectal

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

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

Cancer hépatocellulaire

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

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Siegel 2008 [2]	Phase II Monothérapie N= 46	Bevacizumab 5mg/kg (N=12) ou 10mg/kg (N=34)		Réponse objective	13 %
				Sans progression à 6 mois	65 %
				Survie sans progression	6.9 mois
				Survie globale à un an	53 %
				Survie globale à 2 ans	28 %
				Survie globale à 3 ans	23 %
				Hypertension grade 3-4	15 %
				Thrombose grade 3-4	6 %
				Hémorragies	11 %
Zhu 2006 [3]	Phase II En association N= 33	Bevacizumab 10 mg/kg Gemcitabine 1 000 mg/m ² Oxaliplatine 85 mg/m ²		Réponse objective	20 %
				Maladie stable	27 %
				Survie globale	9.6 mois
				Survie sans progression	5.3 mois
				Survie sans progression à 3 mois	70 %
				Survie sans progression à 6 mois	48 %
				Toxicités grade 3-4	Leucopénie, neutopénie, hypertension

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al.: Initial safety report of NSABP C-08, a randomized phase III study of modified 5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin (LCV) and oxaliplatin (OX) (mFOLFOX6) with or without bevacizumab (bev) in the adjuvant treatment of patients with stage II/III colon cancer. [Abstract] J Clin Oncol 26 (Suppl 15): A-4006, 2008.
2. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2008; Jun 20;26 : 2992-8.
3. Zhu AX, Blaszowsky LS, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Horgan K, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2006; Apr 20;24 : 1898-903.

CAMPTO® - irinotecan

Cancer de l'estomac avancé inopérable ou métastatique

On dispose pour cette situation :

- D'une phase III qui conclut à la non-infériorité en survie globale, à une tendance non significative à la supériorité en temps jusqu'à progression et à une meilleure tolérance de l'association 5FU/acide folinique + irinotecan vs 5FU-cisplatine [1].
- D'une phase II randomisée qui conclut, en première ligne métastatique, à la supériorité de 5FU/AF+irinotecan en taux de réponse, survie globale et survie sans progression [2].
- D'une méta-analyse qui conclut que l'irinotecan améliore la survie de manière non significative par rapport à une chimiothérapie sans irinotecan (RR : 0,88 ; p : 0,19) [3].
- On peut, enfin, en rapprocher le résultat de l'étude de Moehler où la capecitabine remplace le 5FU/AF et qui conclut également à la non-infériorité de l'association avec irinotecan par rapport à 5FU/cisplatine [4].

Moehler en 2005 a également comparé cette association 5FU/AF+irinotecan (ILF) avec ELF, ILF étant supérieur en survie globale et en survie sans progression [5].

Cancer de l'estomac : association FOLFIRI

Plusieurs études de phase II étudiant l'association FOLFIRI en 1^{ère} et en 2^{ème} ligne ont montré une activité modeste.

Une étude de phase III a été menée chez 333 patients en comparant l'association FOLFIRI à l'association cisplatine/5-fluorouracile en 1^{ère} ligne. Il n'y a pas de différence significative en termes de temps de progression et de survie globale [6].

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
					FOFIRI	CF
Dank 2008 [6]	Phase III Randomisée Comparative de supériorité FOLFIRI (n= 170) vs. Cisplatine + 5-FU (n= 163) N= 333 1 ^{ère} ligne	Irinotecan : 80 mg/m ² Acide folinique : 500 mg/m ² 5-FU : 1000 mg/m ² Cisplatine : 100 mg/m ²				
				Temps de progression	5 mois	4.2 mois
				Survie globale	9 mois	8.7 mois
				Réponse	31.8 %	25.8 %
				Temps d'échec de traitement	4 mois	3.4 mois
				Décès lié à la toxicité	0.6 %	3 %
				Arrêt lié à la toxicité	10 %	21.5 %
Seo 2008 [7]	Phase II Association FOLFIRI 2 ^{ème} ligne N= 51	Irinotecan : 180 mg/m ² Acide folinique : 200 mg/m ² 5-FU : 400 mg/m ²		Réponse complète	0 patient	
				Réponse partielle	9 patients	
				Maladie stable	15 patients	
				Survie sans progression	3.2 mois	
				Survie globale	9.1 mois	
				Neutropénie grade 3-4	17 %	

Rosati 2007 [8]	Phase II Association FOLFIRI 1 ^{ère} ligne N= 50	Irinotecan : 180 mg/m ² Acide folinique : 100 mg/m ² 5-FU : 400 mg/m	Réponse complète	4 %
			Réponse partielle	32 %
			Maladie stable	48 %
			Maladie en progression	16 %
			Temps de progression	8 mois
			Survie globale	14 mois
			Décès lié à la toxicité	1 patient
			Neutropénie grade 3-4	32 %

Cancer de l'estomac en 1^{ère} ligne en association avec la capecitabine

Deux études de phase II montrent l'activité et la tolérance de l'association capecitabine/irinotecan chez les patients atteints de cancer gastrique en 1^{ère} ligne. Cependant, le faible nombre de patients inclus dans ces études non comparatives ne permet pas de conclure en termes de rapport bénéfique/risque.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Baek 2006 [9]	Phase II Association capecitabine + irinotecan 1 ^{ère} ligne N= 41	Capecitabine : 1000 mg/m ² Irinotecan : 100 mg/m ²	269 jours	Réponse complète	3 patients
				Réponse partielle	16 patients
				Réponse globale	46.3 %
				Temps de progression	5.1 mois
				Survie globale	8.6 mois
				Neutropénie grade 3-4	4 patients
				Neutropénie fébrile grade 3-4	2 patients
Oh 2007 [10]	Phase II Association capecitabine + irinotecan 1 ^{ère} ligne N= 51	Capecitabine : 3500 mg/m ² Irinotecan : 30 mg/m ²		Réponse complète	1.8 %
				Réponse partielle	41.8 %
				Réponse globale	43.6 %
				Temps de progression	5 mois
				Survie médiane	11 mois
				Maladie stable	27.3 %
				Maladie en progression	18.2 %
				Durée de réponse	6 mois
				Neutropénie	21.8 %

Cancers de l'oesophage

Pour les adénocarcinomes, les arguments sont les mêmes que ceux développés plus haut pour le cancer gastrique. L'irinotecan ne doit pas être utilisé hors recherche clinique dans les carcinomes épidermoïdes où son efficacité n'a pas été clairement démontrée.

Cancer du pancréas exocrine localement avancé ou métastatique

L'essai de phase III gemcitabine+/-irinotecan (irinogem) n'a pas montré d'avantage de survie [11]. Il en est de même dans une seconde étude [12].

Une étude de phase II encourageante avec l'oxaliplatine (Folfirinox) justifie l'utilisation dans le cadre d'un protocole de recherche clinique (Accord 11) [13]. Il n'y donc pas d'indication pour l'irinotecan hors protocole de recherche.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Peschel C, Wenzl M, et al. Randomized phase 3 trial of irinotecan \(CPT-11\) + 5FU/folinic acid \(FA\) vs CDDP + 5FU in 1st-line advanced gastric cancer patients. J Clin Oncol 2005 ;23 \(16S\) Part I :4003](#)
2. [Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, Arsene D, Paitel JF, Guerin-Meyer V, Mitry E, Buecher B, Kaminsky MC, Seitz JF, Rougier P, Bedenne L, Milan C; Federation Francophone de Cancérologie Digestive Group. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin \(LV5FU2\), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Fédération Francophone de Cancérologie Digestive Group Study - FFCD 9803. J Clin Oncol 2004;22: 4319-28](#)
3. [Wagner D, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Combination chemotherapies in advanced gastric cancer: An updated meta-analysis. ASCO 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstr N° 12](#)
4. [Moehler MH, Geissler M, Kanzler S, Raedle J, Malfertheiner P, Fischbach W, et al. Irinotecan/capecitabine versus cisplatin/capecitabine in advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction: Preliminary Results of a randomized German AIO phase II study. ASCO 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstr N° 64](#)
5. [Moehler M, Eimermacher A, Siebler J, Hohler T, Wein A, Menges M, Flieger D, Junginger T, Geer T, Gracien E, Galle PR, Heike M. Randomised phase II evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin \(ILF\) vs 5-fluorouracil, leucovorin, and etoposide \(ELF\) in untreated metastatic gastric cancer. Br J Cancer 2005;92:2122-8.](#)
6. [Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol 2008; 19 : 1450-7.](#)
7. [Seo MD, Lee KW, Lim JH, Yi HG, Kim DY, Oh DY, et al. Irinotecan combined with 5-fluorouracil and leucovorin as second-line chemotherapy for metastatic or relapsed gastric cancer. Jpn J Clin Oncol 2008; 38 : 589-95.](#)
8. [Rosati G, Cordio S, Caputo G, Condorelli S, Germano D, Mattina M, et al. Phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin plus irinotecan in patients with previously untreated advanced gastric cancer. J Chemother 2007; 19 : 570-6.](#)
9. [Baek JH, Kim JG, Jeon SB, Chae YS, Kim DH, Sohn SK, et al. Phase II study of capecitabine and irinotecan combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. Br J Cancer 2006; 94 : 1407-11.](#)
10. [Oh SC, Sur HY, Sung HJ, Choi IK, Park SS, Seo JH, et al. A phase II study of biweekly dose-intensified oral capecitabine plus irinotecan \(bXELIRI\) for patients with advanced or metastatic gastric cancer. Br J Cancer 2007; 96 : 1514-9.](#)
11. [Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH Jr, Jeffrey GM, Cisar LA, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. J Clin Oncol. 2004;22:3776-83.](#)
12. [Stathopoulos GP, Syrigos K, Aravantinos G, Polyzos A, Papakotoulas P, Fountzilas G, et al. A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine \(IG\) with gemcitabine \(G\) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer. 2006 ;95:587-92.](#)

13. [Conroy T, Paillot B, Francois E, Bugat R, Jacob JH, Stein U, Nasca S, et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer--a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. J Clin Oncol 2005;23:1228-36.](#)
14. Kambe M, Wakui A, Nakao I, Futatsuki K, Sakata Y, Yoshino M et al. A late Phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients with advanced gastric cancers. Proc Am Soc Clin Oncol 1993;12:198
15. Kohne CH, Thuss-Patience N, Catane R, Klein H, Peretz T, Preusser P et al. Final results of a Phase II trial of CPT-11 in patients with advanced gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:258a.
16. [Shirao K, Shimada Y, Kondo H, Saito D, Yamao T, Ono H, Yokoyama T, Fukuda H, Oka M, Watanabe Y, Ohtsu A, Boku N, Fujii T, Oda Y, Muro K, Yoshida S. Phase I-II study of irinotecan hydrochloride combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. Clin Oncol 1997;15:921-7](#)
17. [Pozzo C, Bugat R, Peschel C, Gorbunova V, Valvere V, Zaluski J et al. Irinotecan in combination with CDDP or 5-FU and folinic acid is active in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: final results of a randomized Phase II study \[abstract 531\]. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:134a.](#)
18. [Ajani JA Evolving chemotherapy for advanced gastric cancer. Oncologist 2005;10 \(suppl 3\):49-58.](#)

▶ ELOXATINE® ET GÉNERIQUES - OXALIPLATINE

Traitement adjuvant du cancer colique stade II

Dans l'étude MOSAIC portant sur 2 246 patients, il a été démontré que l'association Folfox n'améliore pas la survie par rapport à la combinaison 5-FU/Acide folinique de façon significative [1-2].

Une analyse en sous-groupe, pour les patients à haut risque de récurrence n'a pas fait apparaître de bénéfice de survie significatif, ni de survie sans progression. En effet, la survie à 5 ans est strictement identique avec ou sans oxaliplatine (hazard ratio 1.00).

Dans les stades II à haut risque défini rétrospectivement, la survie à 5 ans a été de 82.1 % avec Folfox versus 74.9 % avec 5FU/acide folinique, différence de survie sans rechute non significative.

Dans l'essai NSABP C-07 comportant 696 patients atteints de stade II où la chimiothérapie de type Folfox ne donne aucun bénéfice de survie par rapport à une association 5FU/acide folinique [3].

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
De Gramont 2007 Abstract ASCO [1]	Phase III Randomisée 5-FU + Acide folinique vs. 5-FU + Acide folinique + Oxaliplatine N= 2 246 40 % stade II et 60 % stade III)		3 ans		FOLFOX	5-FU + Acide folinique	
				Survie sans maladie tous stades	78.2 %	72.9 %	
André 2004 Etude MOSAIC [2]	Phase III Randomisée 5-FU + Acide folinique (n=1 123) vs. 5-FU + Acide folinique + Oxaliplatine (n=1 123) N= 2 246 (40 % stade II et 60 % stade III)		37.9 mois		FOLFOX	5FU/ LV	p
				Survie sans maladie à 3 ans	78.2 %	72.9 %	0.002
				Survie globale à 3 ans	87.7 %	86.6 %	
				Evènements liés à la maladie	21.1 %	26.1 %	0.002
				Neutropénie grade 3-4	41.1 %	4.7 %	0.001
				Fièvre neutropénique grade 3-4	1.8 %	0.2 %	0.001
Décès	0.5 %	0.5 %					

					FOLFOX	5-FU + Acide folinique
Kuebler 2007 Essai NSABP C-07 [3]	Phase III 5-FU + Acide folinique vs. 5-FU + Acide folinique + Oxaliplatine N= 2 407	5-FU : 500mg/m ² Acide folinique : 500mg/m ² Oxaliplatine : 85 mg/m ²	42.5 mois	Survie sans maladie à 3 ans	76.1 %	71.8 %
				Survie sans maladie à 4 ans	73.2 %	67 %
				Neurosensitivité grade 3	8.2 %	0.7 %
				Diarrhée	5.5 %	3 %

Cancer du pancréas avancé ou métastatique Cancer du pancréas en 2^{ème} ligne en association

L'association XELOX en 2^{ème} ligne chez les patients prétraités par gemcitabine a montré une activité dans un essai de phase II sur 41 patients [4].

De même, l'association oxaliplatine/5-FU a une activité modeste en 2^{ème} ligne chez les patients répondant à un traitement de 1^{ère} ligne seul ou en association à base d'oxaliplatine ou de 5-FU [5].

Il en est de même pour l'association gemcitabine/oxaliplatine chez les patients en progression après monothérapie de 1^{ère} ligne avec gemcitabine [8].

Le faible nombre des effectifs et la variété des associations étudiées dans ces essais restent insuffisants. Il convient donc de disposer de résultats plus robustes dans cette situation pour permettre son utilisation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Xiong 2008 [4]	Phase II En association 2 ^{ème} ligne N= 41	Oxaliplatine : 130 mg/m ² Capecitabine : 1 000 mg/m ²		Réponse partielle	1 patient
				Maladie stable	10 patients
				Survie médiane	23 semaines
				Survie sans progression	9.9 semaines
				Survie à 6 mois	44 %
				Survie à 1 an	21 %
Mity 2006 [5]	Phase II En association 2 ^{ème} ligne N= 18	Oxaliplatine : 130 mg/m ² 5-FU : 1 000 mg/m ²		Réponse	0 %
				Maladie stable	17 %
				Temps de progression médian	0.9 mois
				Survie globale médiane	1.3 mois

Pelzer Abstract ASCO 2008 CONKO 003 [6]	Phase III Randomisée FOLFOX vs. 5-FU + Acide folinique N= 165	Oxaliplatine: 85 mg/m ² 5-FU: 2 000 mg/m ² Acide folinique: 200 mg/m ²			FOLFOX	5-FU- AF	p
			Survie globale	+++		0.014	
			Survie sans progression	+++			0.012
Oettle Abstract ASCO 2005 CONKO 003 [7]	Phase III Randomisée FOLFOX vs. Best Supportive Care N= 46	Oxaliplatine: 85 mg/m ² 5-FU: 2 000 mg/m ² Acide folinique: 200 mg/m ²			FOLFOX	BSC	p
			Survie médiane	21 sem	10 sem	0.0077	
			Survie globale	40 sem	34.4 sem		0.0312
Demols 2006 [8]	Phase II En association 2 ^{ème} ligne N= 33	Oxaliplatine : 100 mg/m ² Gemcitabine : 1 000 mg/m ²	Réponse partielle	22.6 %			
			Durée de réponse médiane	4.5 mois			
			Temps de progression	4.2 mois			
			Survie médiane	6 mois			
			Toxicité non neurologique grade 3-4	36.3 %			

Cancer du pancréas en 1^{ère} ligne en association

Différentes associations ont été étudiées dans une étude de phase II randomisée comparant la capecitabine/oxaliplatine, la capecitabine/gemcitabine et la gemcitabine/oxaliplatine concluant à une activité de ces différentes combinaisons [9].

L'association gemcitabine/oxaliplatine a donné lieu à plus de toxicités hématologiques et non hématologiques de grade 3 et 4.

L'association FOLFOX a montré une activité [10].

Une triple association gemcitabine/oxaliplatine /5-FU a une activité comparable et non supérieure à une autre association double [11].

Dans une méta-analyse comparant la gemcitabine seule en 1^{ère} ligne de chimiothérapie à une bichimiothérapie à base de gemcitabine a compris 15 essais et 4 465 patients [13].

Cinq essais randomisés ont comparé la gemcitabine à une association de gemcitabine et sel de platine. Seules 2 études concernaient l'oxaliplatine. Les 5 études (2 avec de l'oxaliplatine et 3 avec du cisplatine) mélangeaient maladie localement avancée et maladie métastatique (N= 1 248).

L'amélioration du taux de réponse et de la survie sans rechute n'a été observée que dans 2 essais, alors que 3 essais ne sont pas significatifs. Une amélioration significative de la survie apparaît à l'analyse combinée des 5 essais (hasard ratio=0.85, p=0.01).

Toutefois, le bénéfice paraît modeste et la méta-analyse a été effectuée à partir des données de la littérature et non pas avec retour aux données sources.

Il n'y a donc pas de données suffisantes pour présumer que l'oxaliplatine améliore la survie en 1^{ère} ligne du cancer du pancréas.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
					CapOX	CapGem	GemOX
Boeck 2008 [9]	Phase II Randomisée En association 1 ^{ère} ligne N= 190	Capecitabine : 1 000 mg/m ² Oxaliplatine : 130 mg/m ² Gemcitabine : 1 000 mg/m ²					
				Survie sans progression à 3 mois	51 %	64 %	60 %
				Survie sans progression médiane	4.2 mois	5.7 mois	3.9 mois
				Survie médiane	8.1 mois	9 mois	6.9 mois
Ghosn 2007 [10]	Phase II En association 1 ^{ère} ligne N= 30	Oxaliplatine : 100 mg/m ² Acide folinique : 400 mg/m ² 5-FU : 400 mg/m ²		Réponse	27.6 %		
				Maladie stable	34.6 %		
				Temps de progression médian	4 mois		
				Survie médiane	7.5 mois		
				Neutropénie grade 3-4	26.7 %		
				Thrombocytopénie grade 3-4	10 %		
				Anémie grade 3-4	10 %		
				Réponse	19 %		
Wagner 2007 [11]	Phase II En association 1 ^{ère} ligne N= 43	Gemcitabine : 900 mg/m ² Oxaliplatine : 65 mg/m ² 5-FU : 1500 mg/m ²		Temps de progression médian	5.7 mois		
				Survie globale	7.5 mois		
				Leucopénie grade 3-4	2 %		
				Thrombocytopénie grade 3-4	2 %		
				Réponse globale	28.1 %		
Baize 2005 [12]	Phase II En association 1 ^{ère} ligne N= 32	Gemcitabine : 1 000 mg/m ² Oxaliplatine : 100 mg/m ²		Réponse complète	12.5 %		
				Survie sans progression médiane	7 mois		
				Survie globale	9 mois		
				Survie à 1 an	34.4 %		
				Survie à 2 ans	18.8 %		
				Survie à 3 ans	6 %		

Cancer du rectum en association avec la radiothérapie (et le 5-FU, l'UFT ou la capecitabine)

Deux études de phase II [17-18] ont montré des taux de pièces opératoires stérilisées de respectivement 14 % et 22,7 %. Plusieurs études de phase II ont été réalisées avec le raltitrexed ou UFT. Les critères d'évaluation variables (taux de réponse, taux de réponse complète histologique, conservation sphinctérienne) ne permettent pas de se faire une idée de l'efficacité en l'absence d'étude randomisée.

Ces études mettent en évidence une activité mais sont insuffisantes pour avoir une vision objective du rapport bénéfice/risque.

Actuellement, des études de phase III sont en cours dans cette situation.

Carcinome hépatocellulaire avancé

Dans des études de phase II [19-20], l'oxaliplatine est utilisée dans le carcinome hépatocellulaire, en association avec des médicaments : topotecan, 5-FU, capecitabine, gemcitabine, FUDR et Lipiocis®. Ces diverses associations ont montré une activité modeste.

Aucune étude randomisée n'est disponible et les essais thérapeutiques doivent se poursuivre pour déterminer la place de la chimiothérapie dans le carcinome hépatocellulaire. La variabilité des associations et le faible nombre de patient ne permettent de conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Cancer de l'œsophage

Une étude de phase I a été publiée en 2002 testant une chimioradiothérapie préopératoire avec du 5-FU en perfusion continue et de l'oxaliplatine [21]. Les taux de réponse (81 % de réponse complète histologique) étaient très encourageants. Trois études de phase I ont été présentées depuis.

Une étude randomisée multicentrique française (L93-26) est en cours, comparant une chimio-radiothérapie (avec Folfox 4) au schéma de radiothérapie de référence du RTOG (avec 5-FU, cisplatine, dit schéma de Herskovic). L'étude de phase II randomisée, encourageante, est terminée et est prolongée en phase III.

Il ne paraît donc pas opportun de mettre en place un programme temporaire de traitement, alors que les patients peuvent être inclus dans un protocole de recherche clinique.

Cancer gastrique avancé ou métastatique en 2^{ème} ligne

L'association oxaliplatine/docetaxel a montré après échec d'un régime à base de fluoropyrimidine et sel de platine une activité modeste [25-26]. De plus, il n'existe pas de données suffisantes pour évaluer le profil de risque.

L'association FOLFOX a montré une activité modeste avec une absence d'évaluation pertinente de la sécurité [27].

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Zhong 2008 [25]	Phase II En association 2 ^{ème} ligne N= 48	Oxaliplatine : 130 mg/m ² Docetaxel : 60mg/m ²		Réponse complète	0 %
				Réponse partielle	22.9 %
				Temps de progression médian	4.4 mois
				Survie globale	7.2 mois
				Toxicité hématologique grade 3-4	21.7 %

Barone 2007 [26]	Phase II En association 2 ^{ème} ligne N= 38	Oxaliplatine : 80 mg/m ² Docetaxel : 75 mg/m ²		Réponse globale	10.5 %
				Maladie stable	47.3 %
				Temps de progression	4mois
				Survie globale	8.1 mois
				Neutropénie grade 3-4	26.3 %
				Neutropénie fébrile	0 %
Jeong 2008 [27]	Phase II En association FOLFOX 2 ^{ème} ligne N= 52	Oxaliplatine : 75 mg/m ² 5-FU : 1 000 mg/m ² Acide folinique : 20 mg/m ²		Réponse	4 %
				Survie globale	6.6 mois
				Survie sans progression	2.5 mois
				Contrôle de la maladie	48 %
				Neutropénie grade 3-4	16 %

Cancer du grêle : association FOLFOX

Il n'existe actuellement pas de standard dans cette situation en dehors de l'AMM large du 5-FU et du cisplatine dans les cancers digestifs. Les données préliminaires existant dans cette situation sont sur de faible échantillon de patients.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat
Overman 2009 [28]	Phase II Association Oxaliplatine + Capecitabine 1 ^{ère} ligne Cancer avancé de l'intestin grêle N= 31	Oxaliplatine : 130 mg/m ² Capecitabine : 750 mg/m ²	Réponse globale	50 %
			Réponse complète	3 patients
			Temps jusqu'à progression	11.3 mois
			Survie globale	20.4 mois
			Fatigue grade 3-4	30 %
			Neuropathie périphérique grade 3-4	10 %
			Vomissement grade 3-4	10 %
			Diarrhée grade 3-4	10 %
			Neutropénie grade 3-4	10 %

Zaanan Abstract ASCO-GI 2009 [29]	Etude rétrospective LV5FU2 (n=10) FOLFOX (n=48) FOLFIRI (n=19) LV5FU2 + cisplatine (n=16) Autre (n=6) N= 99			PFS	OS	
				LV5FU2	7.9 mois	13.5 mois
				FOLFOX	7.4 mois	17.8 mois
				FOLFIRI	6 mois	10.6 mois
				LV5FU2 + cisplatine	4.8 mois	9.3 mois
				Autre	8.1 mois	10.6 mois
				Survie sans progression tout traitement	7.2 mois	
		Survie globale tout traitement	15.1 mois			
Overman 2008 [30]	Etude rétrospective 5-FU (n=41) 5-FU + sel de platine (n=29) Autre chimiothérapie (n=10) N= 80			5-FU + sel de platine	5-FU	Autre
				Réponse	46 %	16 %
				Survie sans progression	8.7 mois	3.9 mois
				Survie globale	14.8 mois	12 mois
Locher 2005 [31]	N= 20 Association : 5-FU + cisplatine (n=15) 5-FU + carboplatine (n=2) 5-FU + oxaliplatine (n=3) 1 ^{ère} ligne			Réponse globale	21 %	
				Survie sans progression	8 mois	
				Survie globale	14 mois	

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. De Gramont A, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer : updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival , with a median follow-up of six years. ASCO 2007 ; 25 (185) résumé 4007
2. [André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Taberero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2343-51](#)
3. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007; 25 : 2198-204.
4. Xiong HQ, Varadhachary GR, Blais JC, Hess KR, Abbruzzese JL, Wolff RA. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. Cancer 2008; 113 : 2046-52.
5. Mitry E, Ducreux M, Ould-Kaci M, Boige V, Seitz JF, Bugat R, et al. Oxaliplatin combined with 5-FU in second line treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma. Results of a phase II trial. Gastroenterol Clin Biol 2006; 30 : 357-63.

6. Pelzer U, et al. A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. *J Clin Oncol* 26 May 20 suppl. Abstract n° 4508. ASCO 2008.
7. Oettle H, et al. Oxaliplatin/folinic acid/5-fluorouracil [24h] (OFF) plus best supportive care versus best supportive care alone (BSC) in second line therapy of gemcitabine refractory advanced pancreatic cancer (CONKO 003). *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: Abstract 4031.
8. Demols A, Peeters M, Polus M, Marechal R, Gay F, Monsaert E, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2006; 94 : 481-5.
9. Boeck S, Hoehler T, Seipelt G, Mahlberg R, Wein A, Hochhaus A, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) versus capecitabine plus gemcitabine (CapGem) versus gemcitabine plus oxaliplatin (mGemOx): final results of a multicenter randomized phase II trial in advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2008; 19 : 340-7.
10. Ghosn M, Farhat F, Kattan J, Younes F, Moukadem W, Nasr F, et al. FOLFOX-6 combination as the first-line treatment of locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; 30 : 15-20.
11. Wagner AD, Buechner-Steudel P, Wein A, Schmalenberg H, Lindig U, Moehler M, et al. Gemcitabine, oxaliplatin and weekly high-dose 5-FU as 24-h infusion in chemo-naïve patients with advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a multicenter phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Ann Oncol* 2007; 18 : 82-7.
12. Baize N, Abu SA, Berthier F, Demarquay JF, Bernard JL, Rahili A, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin is safe and effective in patients with previously untreated advanced pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29 : 1006-9.
13. Heinemann V, Labianca R, Hinke A, Louvet C. 2006 [Superiority of gemcitabine plus platinum analog compared to gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: Pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCAD Intergroup Study and a German Multicenter Study Gastrointestinal Cancers Symposium, abstract 96.](#)
14. [Louvet C, Labianca R, Hammel P, Llèdo G, Zampino MG, André T, Zaniboni A, Ducreux M, Aitini E, Taieb J, Faroux R, Lepere C, de Gramont A. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3509-16.](#)
15. [Oettle H, Pelzer U, Stieler J, Hilbig A, Roll L, Schwaner I, Adler M, Detken S, Dörken B. Oxaliplatin/folinic acid/5-fluorouracil \[24h\] \(OFF\) plus best supportive care versus best supportive care alone \(BSC\) in second-line therapy of gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005 ;23 \(16S\) abstract 403](#)
16. Poplin E, Levy DE, Berlin J et al. Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine (fixed-dose-rate infusion [FDR]) versus gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (E6201). *J Clin Oncol* 2006;24 (18S, part II):936s.
17. [Pinto C Neoadjuvant therapy with oxaliplatin \(OXA\) and 5-fluorouracil \(5FU\) continuous infusion \(CI\) combined with radiotherapy \(RT\) in rectal cancer: First results of the Bologna phase II study. 2004 ASCO Annual Meeting. Abstract - No. 3557](#)
18. [Alonso V. Preoperative chemoradiation with oxaliplatin and 5-fluorouracil in locally advanced rectal carcinoma. 2004 ASCO Annual Meeting - Abstract - No. 3607](#)
19. [Taieb J, Bonyhay L, Golli L, Ducreux M, Boleslawski E, Tigaud JM, de Baere T, Mansourbakht T, Delgado MA, Hannoun L, Poynard T, Boige V. Gemcitabine plus oxaliplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma using two different schedules. *Cancer* 2003;98:2664-70.](#)
20. [Parikh PM, Fuloria J, Babu G, Doval DC, Awasthy BS, Pai VR, Prabhakaran PS, Benson AB. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Trop Gastroenterol* 2005;3:115-8.](#)

21. [Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, Nava H, Bodnar L, Klippenstein D, Litwin A, Smith J, Nava E, Pendyala L, Smith P, Greco W, Berdzik J, Douglass H, Leichman L. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. J Clin Oncol. 2002 ;20:2844-50.](#)
22. [Giovannini M, Conroy T, Seitz JF, Boige V, Ducreux M, Ychou M, Metges JP, Sedeki I, Yataghene Y. Phase I study of first line radiochemotherapy \(RCT\) with oxaliplatin \(Ox\), fluorouracil \(FU\) and folinic acid \(FA\) in inoperable locally advanced \(LA\) or metastatic \(m\) esophageal cancer \(EC\) 2004 ASCO Annual Meeting, abstract 4044.](#)
23. [Jatoi A, Murphy BR, Foster NR, Nikcevich DA, Alberts SR, Knost JA, Fitch TR, Rowland KM. Oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. Ann Oncol. 2006 ;17:29-34](#)
24. [Mauer AM, Kraut EH, Krauss SA, Ansari RH, Kasza K, Szeto L, Vokes EE. Phase II trial of oxaliplatin, leucovorin and fluorouracil in patients with advanced carcinoma of the esophagus. Ann Oncol. 2005;16:1320-5](#)
25. Zhong H, Zhang Y, Ma S, Ying JE, Yang Y, Yong D, et al. Docetaxel plus oxaliplatin (DOCOX) as a second-line treatment after failure of fluoropyrimidine and platinum in Chinese patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* 2008; 19 : 1013-8.
26. Barone C, Basso M, Schinzari G, Pozzo C, Trigila N, D'Argento E, et al. Docetaxel and oxaliplatin combination in second-line treatment of patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10 : 104-11.
27. Jeong J, Jeung HC, Rha SY, Im CK, Shin SJ, Ahn JB, et al. Phase II study of combination chemotherapy of 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and oxaliplatin (FLOX regimen) in pretreated advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2008; 19 : 1135-40.
28. Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, Adinin R, Lin E, Morris JS, et al. Phase II Study of Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Adenocarcinoma of the Small Bowel and Ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 2009.
29. Zaanan A, et al. Final analysis of the multicenter retrospective AGEO study on 99 advanced small bowel adenocarcinomas. *ASCO Gastrointestinal cancers symposium 2009, résumé* 238.
30. Overman MJ, Kopetz S, Wen S, Hoff PM, Fogelman D, Morris J, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil and a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma. *Cancer* 2008; 113 : 2038-45.
31. Locher C, Malka D, Boige V, Lebray P, Elias D, Lasser P, et al. Combination chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Oncology* 2005; 69 : 290-4.
32. [De Gramont A, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Marceau-Suissa J, Lorenzato C, T. André A. Oxaliplatin/5fu/iv in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. J Clin Oncol 2005 ;23 \(16S\), abstract 3501](#)
33. [Aschele C, Friso ML, Pucciarelli S, Lonardi S, Sartor L, Fabris G, Urso ED, Del Bianco P, Sotti C, Lise M, Monfardini S. A phase I-II study of weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil continuous infusion and preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. Ann Oncol 2005;16:1140-6.](#)
34. [François E, Ychou M, Ducreux M, Bertheault-Cvitkovic F, Giovannini M, Conroy T, Lemanski C, Thomas O, Magnin V ; Groupe Digestif de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Combined radiotherapy, 5-fluorouracil continuous infusion and weekly oxaliplatin in advanced rectal cancer: a phase I study. Eur J Cancer 2005;41:2861-7.](#)
35. [Sebag-Montefiore D, Glynne-Jones R, Falk S, Meadows HM, Maughan T. A phase I/II study of oxaliplatin when added to 5-fluorouracil and leucovorin and pelvic radiation in locally advanced rectal cancer: a Colorectal Clinical Oncology Group \(CCOG\) study. Br J Cancer 2005;93:993-8.](#)
36. [Carraro S, Roca EL, Cartelli C, Rafailovici L, Castillo Odena S, Wasserman E, Gualdrini U, Huertas E, Barugel M, Ballarino G, Rodriguez MC, Masciangioli G. Radiochemotherapy with short daily infusion of low-dose oxaliplatin, leucovorin, and 5-FU in T3-T4 unresectable rectal cancer : a phase II IATGTI study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:397-402.](#)

37. [Loi S, Ngan SY, Hicks RJ, Mukesh B, Mitchell P, Michael M, Zalberg J, Leong T, Lim-Joon D, Mackay J, Rischin D. Oxaliplatin combined with infusional 5-fluorouracil and concomitant radiotherapy in inoperable and metastatic rectal cancer : a phase I trial. Br J Cancer 2005;92:655-61.](#)
38. [Gérard JP, Chapet O, Nemoz C, Romestaing P, Mornex F, Coquard R, Barbet N, Atlan D, Adeleine P, Freyer G. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen : the Lyon R0-04 phase II trial. J Clin Oncol 2003;21:1119-24.](#)
39. [Rosati G, Rossi A, Tucci A, Pizza C, Manzione L. Phase I study of a weekly schedule of oxaliplatin, high-dose leucovorin and infusional fluorouracil in pretreated patients with advanced colorectal cancer. Ann Oncol 2001;12:669-74.](#)
40. [Rödel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, Hohenberge W, Schmoll HJ, Sauer R. Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin and radiation for rectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:3098-104.](#)
41. [Freyer G, Bossard N, Romestaing P, Mornex F, Chapet O, Trillet-Lenoir V, Gérard JP. Addition of oxaliplatin to continuous fluorouracil, l-folinic acid, and concomitant radiotherapy in rectal cancer : the Lyon R 97-03 phase I trial. J Clin Oncol 2001;19:2433-8.](#)

► GEMZAR® ET GENERIQUES - GEMCITABINE

Cancer de l'estomac avancé ou métastatique en association avec un platine

Deux études de phase II non randomisées et avec des protocoles différents sont disponibles :

- L'étude de De Lange montre une activité chez 40 patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure avec 30 % de réponses objectives selon un protocole gemcitabine+cisplatine [1].
- L'étude de Correale comprenait 36 patients avec 19/34 réponses objectives (4/34 de réponse complète et 15/34 de réponse partielle) selon un protocole gemcitabine+FOLFOX4 [2].

La toxicité du schéma thérapeutique dans l'étude [2] montrait une toxicité hématologique de grade 3-4 non négligeable (48 % thrombopénie et 58 % de leucopénie)

Cancer de l'oesophage avancé ou métastatique en association avec le cisplatine

Dans des études de phase II non randomisées avec des schémas thérapeutiques différents, (gemcitabine entre 800 à 1 250 mg/m² et non superposables) chez des patients prétraités ou non prétraités, il a été démontré une activité de la gemcitabine [3-4-5]

Cependant, une forte toxicité hématologique était montrée dans l'étude de Kroep : grade 3-4 thrombopénie chez 24/36 patients, leucopénie > ou = 3 chez 75 % et une anémie chez 81 % [5].

Carcinome hépato-cellulaire

Une seule étude [6] a montré une activité dans le carcinome hépatocellulaire portant sur 21 patients avec un taux de réponse de 19 %, mais le bénéfice d'une chimiothérapie reste incertain dans cette tumeur. Aucune phase III testant cette association n'est disponible et d'autres possibilités thérapeutiques restent ouvertes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [De Lange SM, van Groeningen CJ, Kroep JR, Van Bochove A, Sijnders JF, Peters GJ, Pinedo HM, Giaccone G. Phase II trial of cisplatin and gemcitabine in patients with advanced gastric cancer. Ann Oncol. 2004;15:484-8.](#)
2. [Correale P, Fulfaro F, Marsili S, Cicero G, Bajardi E, Intrivici C, Vuolo G, Carli AF, Caraglia M, Del Prete S, Greco E, Gebbia N, Francini G. Gemcitabine plus oxaliplatin, folinic acid and 5 fluorouracile \(Folfox 4\) in patients with advanced gastric cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2005;56:563-8.](#)
3. [Millar J, Scullin P, Morrison A, McClory B, Wall L, Cameron D, Philips H, Price A, Dunlop D, Eatock M. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in locally advanced/metastatic oesophageal cancer. Br J Cancer. 2005;93:1112-6.](#)
4. [Urba SG, Chansky K, VanVeldhuizen PJ, Pluenneke RE, Benedetti JK, Macdonald JS, Abbruzzese JL; Southwest Oncology Group Study. Gemcitabine and cisplatin for patients with metastatic or recurrent esophageal carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. Invest New Drugs 2004;22:91-7.](#)

5. [Kroep JR, Pinedo HM, Giaccone G, Van Bochove A, Peters GJ, Van Groeningen CJ. Phase II study of cisplatin preceding gemcitabine in patients with advanced oesophageal cancer. Ann Oncol. 2004;15:230-5.](#)
6. [Taieb J, Bonyhay L, Golli L, Ducreux M, Boleslawski E, Tigaud JM, de Baere T, Mansourbakht T, Delgado MA, Hannoun L, Poynard T, Boige V. Gemcitabine plus oxaliplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma using two different schedules. Cancer. 2003;98:2664-70.](#)

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

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

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

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

Traitement adjuvant de l'hépatocarcinome, après chirurgie

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

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

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

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

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

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

4. [Boucher E, Corbinais S, Rolland Y, Bourquet P, Guyader D, Boudjema K, et al. Adjuvant intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2003 ;38:1237-41.](#)
5. [Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. Lancet. 1999;353 : 797-801.](#)
6. [Brans B, De Winter F, Defreyne L, Troisi R, Vanlangenhove P, Van Vlierberghe H, et al. The anti-tumoral activity of neoadjuvant intra-arterial 131I-lipiodol treatment for hepatocellular carcinoma: a pilot study. Cancer Biother Radiopharm. 2001;16:333-8.](#)

Cancer de l'œsophage

La vinorelbine s'est montrée un médicament actif dans les cancers épidermoïdes et les adénocarcinomes de l'œsophage d'après 7 études de phase II, en particulier en 1^{ère} ligne thérapeutique et en association avec le cisplatine, le 5 fluorouracile ou le docetaxel.

Par contre, aucune étude randomisée versus chimiothérapie de référence n'est disponible.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Bidoli P, Stani SC, De Candis D, Cortinovis D, Parra HS, Bajetta E. Single-agent chemotherapy with vinorelbine for pretreated of metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus. Tumori 2001;87:299-302.](#)
2. Soto Parra H, Bidoli P, Santoro A, et al. A phase II study with vinorelbine (VNB) : an active new agent in squamous cell carcinoma of the esophagus (SCCE). Ann Oncol. 1994;5 (Suppl 8):77-78.
3. [Conroy T, Etienne PL, Adenis A, Wagener DJ, Paillet B, Francois E, Bedenne L, Jacob JH, Seitz JF, Bleiberg H, Van Pottelsberghe C, Van Glabbeke M, Delgado FM, Merle S, Wils J. Vinorelbine and cisplatin in metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus : response, toxicity, quality of life and survival. Ann Oncol 2002;13:721-9.](#)
4. Vicent JM, Garcia-Giron C, Feliu J, et al. Phase II study of 5-fluorouracil (5-FU), cisplatin (CDDP) and vinorelbine (VNR) in patients (pts) with advanced adenocarcinoma of oesophagus. Proc 9th Int Congress on Anti-cancer Treatment, Paris 1999, 231.
5. Airoldi M, Cortesina G, Giordano C, Pedani F, Bumma C, Gabriele P. Docetaxel and vinorelbine : an effective regimen in recurrent squamous cell oesophageal carcinoma. Med Oncol. 2003;20:19-24.
6. Moroni M, Giannetta L, Gelosa G, Secondino S, Chillura G, Colombo E, Siena S. Second-line chemotherapy with bleomycin, methotrexate, and vinorelbine (BMV) for patients with squamous cell carcinoma of the head, neck and esophagus (SCC-HN&E) pretreated with a cisplatin-containing regimen: a phase II study. J Chemother. 2003;15:364-9.
7. [Fu JH, Rong TH, Li XD, Hu Y, Ou W, Hu YH, Li Q. Chemoradiotherapy followed by surgery in treatment of locally advanced esophageal carcinoma: a phase II trial; Ai Zheng 2004;23 \(Suppl 11\):1473-6.](#)

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

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

Une seule étude randomisée est disponible [1]: elle porte sur 39 patients Bismuth stade II-IV sans stent antérieur (20 dans le groupe PDT + drainage et 19 dans le groupe drainage seul). Les patients traités par PDT ont reçu 2 mg/kg IV d'un photosensibilisant, le porfimère sodique (Photofrin®) 2 jours avant une photoactivation endoluminale à la dose de 180 J/cm³.

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

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

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

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

Une seule étude randomisée est disponible [1]: elle porte sur 39 patients Bismuth stade II-IV sans stent antérieur (20 dans le groupe PDT + drainage et 19 dans le groupe drainage seul). Les patients traités par PDT ont reçu 2 mg/kg IV d'un photosensibilisant, le porfimère sodique (Photofrin®) 2 jours avant une photoactivation endoluminale à la dose de 180 J/cm³.

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

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

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

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

Cancer du pancréas localement avancé ou métastatique

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

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

Carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé ou métastatique

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

Les autres phases II en combinaison avec la vinorelbine, concernant une population très hétérogène [5] ou cisplatine [6] ou irinotecan ou capecitabine méritent confirmation par des phases III.

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

Cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique

Deux études de phase II en monothérapie [7] ont montré une activité modeste comparée à celle suggérée dans les études de phase II utilisant la gemcitabine dans la même pathologie [8].

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Rougier P, Adenis A, Ducreux M, de Forni M, Bonnetterre J, Dembak M, Clouet P, Lebecq A, Baille P, Lefresne-Soulas F, Blanc C, Armand JP. A phase II study: docetaxel as first-line chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. Eur J Cancer 2000; 36: 1016-25](#)
2. [Ryan DP, Kulke MH, Fuchs CS, Grossbard ML, Grossman SR, Morgan JA, Earle CC, Shivdasani R, Kim H, Mayer RJ, Clark JW. A Phase II study of gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic pancreatic carcinoma. Cancer 2002; 94: 97-103](#)
3. [Schneider BP, Ganjoo KN, Seitz DE, Picus J, Fata F, Stoner C, Calley C, Loehrer PJ. Phase II study of gemcitabine plus docetaxel in advanced pancreatic cancer: a Hoosier Oncology Group study. Oncology 2003; 65: 218-23.](#)
4. [Heath EI, Urba S, Marshall J, Piantadosi S, Forastiere AA. Phase II trial of docetaxel chemotherapy in patients with incurable adenocarcinoma of the esophagus. Invest New Drugs. 2002 ;20:95-9.](#)
5. [Airoldi M, Cortesina G, Giordano C, Pedani F, Bumma C, Gabriele P. Docetaxel and vinorelbine: an effective regimen in recurrent squamous cell esophageal carcinoma. Med Oncol 2003; 20: 19-24.](#)
6. [Schull B, Kornek GV, Schmid K, Raderer M, Hejna M, Lenauer A, Depisch D, Lang F, Scheithauer W. Effective combination chemotherapy with bimonthly docetaxel and cisplatin with or without hematopoietic growth factor support in patients with advanced gastroesophageal cancer. Oncology 2003; 65: 211-7.](#)
7. [Papakostas P, Kouroussis C, Androulakis N, Samelis G, Aravantinos G, Kalbakis K, Sarra E, Souglakos J, Kakolyris S, Georgoulas V. First-line chemotherapy with docetaxel for unresectable or metastatic carcinoma of the biliary tract. A multicentre phase II study. Eur J Cancer 2001 ; 37: 1833-8.](#)

8. [Dingle BH, Rumble RB, Brouwers MC. Cancer care Ontario's program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. The role of gemcitabine in the treatment of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: a systematic review. Can J Gastroenterol. 2005; 19:711-6.](#)

EXPERTS ET GROUPES DE TRAVAIL AYANT PARTICIPÉ À CES TRAVAUX

Groupe Médico-Pharmaceutique

Groupe de Travail « Digestif » :

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

Christian RICHE, responsable « pharmacovigilance », Pharmacologue, Brest

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

Marie-Caroline HUSSON, Pharmacien, Le Kremlin-Bicêtre
Norbert IFRAH, Onco-hématologue, Angers
Jean-François LATOUR, Pharmacien, Lyon
Samuel LIMAT, Pharmacien, Besançon
Claude LINASSIER, Oncologue médical, Tours
Isabelle MADELEINE-CHAMBRIN, Pharmacien, Paris
Michel MARTY, Oncologue médical, Paris
Pierre MONGIAT-ARTUS, Urologue, Paris
Catherine MONTAGNIER-PETRISSANS, Pharmacien, Paris
Catherine OLLIVIER, Pharmacien, Caen
Muriel PAUL, Pharmacien, Créteil
Frédéric PINGUET, Pharmacien, Montpellier
Christine PIVOT, Pharmacien, Lyon
Eric PUJADE-LAURAIN, Oncologue médical, Paris
Marie-Claude SAUX, Pharmacien, Pessac
Jean-François TOURNAMILLE, Pharmacien, Tours
Patrice VIENS, Oncologue médical, Marseille
Marie-Christine WORONOFF-LEMSI, Pharmacien, Besançon

Comité de Lecture

Thierry ANDRE, Oncologue médical, Paris
Yves BECOUARN, Hépatogastro-entérologue et Oncologue médical, Bordeaux
Sophie CALLAERT, Pharmacien, Créteil
Stanislas CHAUSSADE, Hépatogastro-entérologue, Paris
Jean FAIVRE, Hépatogastro-entérologue, Dijon
Anthony GONCALVES, Oncologue médical, Marseille

Françoise GRUDE, Pharmacien, Angers
Jean-Louis LEGOUX, Hépatogastro-entérologue et Oncologue digestif, Orléans
Jean-Philippe METGES, Hépatogastro-entérologue et Oncologue médical, Brest
Christophe SABOURIN, Anato-pathologiste, Rouen

AFSSAPS : Le *GTOH* (Groupe de Travail en Onco-Hématologie) du 27 février 2009 présidé par Laurent Mignot, le *Comité de Qualification* du 17 mars 2009 présidé par Charles Caulin et la *Commission d'AMM* du 9 avril 2009 présidée par Daniel Vittecoq n'ont pas émis de veto.

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

HAS : La Commission de Transparence du 1 avril 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.