



RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE HORS GHS

PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES HORS GHS

# TUMEURS CEREBRALES MALIGNES DE L'ADULTE

DATE DE PUBLICATION : MARS 2012



# SOMMAIRE

---

PRÉAMBULE.....	3
SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX .....	5
DE LA LISTE « HORS-GHS » DANS LES TUMEURS CÉRÉBRALES MALIGNES DE L'ADULTE .....	5
DEPOCYTE® - Cytarabine.....	6
GLIADEL® - Carmustine (implants).....	7
MUPHORAN® - Fotemustine .....	8
ANNEXE .....	9
SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNÉES NE PERMET PAS L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE.....	9
ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 07/03/2011 .....	9
AVASTIN® - Bevacizumab.....	10
DEPOCYTE® - Cytarabine liposomale (voie intrathécale).....	28
MABTHERA® - Rituximab .....	30
Experts ayant participé à ces travaux .....	33

# PRÉAMBULE

---

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

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

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

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

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

- Autorisation de mise sur le marché (AMM)\*
- Situation Temporairement Acceptable : protocole thérapeutique temporaire (PTT)
- Situation non acceptable : rapport bénéfice/risque défavorable.

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

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

La classification en situations temporairement ACCEPTABLES et non ACCEPTABLES est basée sur l'analyse des données cliniques disponibles à la date du 7 mars 2011 pour l'ensemble des molécules. Cette classification est sujette à réévaluation en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques. En tout état de cause, les protocoles thérapeutiques temporaires sont établis pour une durée maximale de 4 ans, et feront l'objet de réévaluations à intervalles réguliers.

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

## Forme de présentation

Pour chaque 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.

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

De façon pratique, il est donc nécessaire :

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

#### NOTA :

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

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

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

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

## SYNTHESE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX DE LA LISTE « HORS-GHS » DANS LES TUMEURS CÉRÉBRALES MALIGNES DE L'ADULTE

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

TUMEURS CÉRÉBRALES MALIGNES DE L'ADULTE	AMM	PTT	SNA
<b>▶ DEPOCYTE® - Cytarabine</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement intrathécal de la méningite lymphomateuse. Chez la plupart des patients, un tel traitement fera partie des soins palliatifs de la maladie.</li> </ul>	X		
<b>▶ GLIADEL® - Carmustine (implants)</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ GLIADEL® Implant est indiqué en traitement d'appoint de la chirurgie et de la radiothérapie chez les patients présentant un gliome malin de haut grade nouvellement diagnostiqué.</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ GLIADEL® Implant est également indiqué en traitement d'appoint de la chirurgie chez les patients atteints d'un glioblastome multiforme récurrent attesté histologiquement pour lequel une résection chirurgicale est indiquée</li> </ul>	X		
<b>▶ MUPHORAN® - Fotemustine</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tumeurs cérébrales malignes primitives</li> </ul>	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales)</li> </ul>	X		

▶ DEPOCYTE® - CYTARABINE	
Nom commercial	DEPOCYTE®
Dénomination commune internationale	CYTARABINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	MUNDI PHARMA
Présentation	50 mg, solution injectable
Publication	Septembre 2011

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

- Traitement intrathécal de la méningite lymphomateuse. Chez la plupart des patients, un tel traitement fera partie des soins palliatifs de la maladie.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ GLIADEL® - CARMUSTINE (IMPLANTS)	
Nom commercial	GLIADEL®
Dénomination commune internationale	CARMUSTINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	ARCHIMEDES PHARMA FRANCE
Présentation	7,7 mg implants intracavitaires
Publication	Septembre 2011

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

- GLIADEL® Implant est indiqué en traitement d'appoint de la chirurgie et de la radiothérapie chez les patients présentant un gliome malin de haut grade nouvellement diagnostiqué.
- GLIADEL® Implant est également indiqué en traitement d'appoint de la chirurgie chez les patients atteints d'un glioblastome multiforme récurrent attesté histologiquement pour lequel une résection chirurgicale est indiquée.

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ MUPHORAN® - FOTEMUSTINE	
Nom commercial	MUPHORAN®
Dénomination commune internationale	FOTEMUSTINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	SERVIER
Présentation	200 mg de fotémustine, ampoule de 4 ml, poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion)
Publication	Septembre 2011

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

- Tumeurs cérébrales malignes primitives
- Mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales)

#### ■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

#### ■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.



# ANNEXE

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

ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 07/03/2011

**Bevacizumab, dans les gliomes de haut grade en situation de rechute**

Plusieurs études de phase II, dont trois essais principaux (Friedmann 2009, Kreisl 2009, et Vredenburgh 2007) ainsi que de nombreuses études rétrospectives évaluant le bévacizumab en monothérapie ou l'association de bévacizumab à une chimiothérapie comportant ou non de l'irinotécan ont permis de démontrer une activité importante du bévacizumab, dans les glioblastomes (gliomes de grade IV) en récurrence.

Cependant, aucune étude de phase III versus placebo n'est actuellement publiée.

Les résultats des essais de phase II et des études rétrospectives publiés, retrouvent :

- Des taux de réponse cliniques et/ou radiographiques (évaluation par IRM) allant de 24,5 % à 87,5 %,
- Des taux de survie globale à 6 mois, se situant entre 57 % et 77%.
- Des taux de survie sans progression à 6 mois allant de 12,5 % à 63,7 %.

Les types et les taux de toxicités retrouvés sont variables selon les essais. Pour les toxicités les plus sévères, il a pu être observé dans certains essais, des accidents thrombo-emboliques, des perforations digestives, des hémato-toxicités ainsi que des cas d'hémorragies intra-crâniennes.

D'autres études ont évalué l'utilisation du bévacizumab dans les gliomes malins (glioblastomes et gliomes de grade III) en situations de rechute, avec des résultats similaires.

Concernant les gliomes de grade III, une étude de phase II [14] et deux études rétrospectives [15, 16] ont évalué l'usage du bévacizumab chez des patients atteints d'un gliome de grade III en rechute. Les résultats de ces études ont retrouvé un taux de réponse allant de 61 % à 72 %, ainsi qu'un taux de survie sans progression à 6 mois entre 42 % et 55 %. Les toxicités retrouvées étaient variables.

Bien que plusieurs essais de phase II et plusieurs études rétrospectives aient été menés sur l'utilisation du bévacizumab, seul ou en association, en traitement des gliomes de haut grade, les données actuellement disponibles ne permettent pas d'évaluer de façon pertinente le rapport bénéfice/risque.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	
CLOUGHESY Abstract ASCO 2010 Actualisation des résultats de l'étude BRAIN Study (Cf. Réf. Friedman 2009) [1]	étude de phase II multicentrique, ouverte, non - comparative. n= 167 Glioblastomes en rechute.	Cf. réf Friedman 2009	Résultats de la dernière évaluation (15 juillet 2009) :	- bras n°1 : 9,3 mois - bras n°2 : 8,9 mois
			Médiane de survie globale	
			Résultats actualisés de toxicité similaires aux précédents.	

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation		
			Critères	Bras n°1	Bras n°2
<b>FRIEDMAN 2009 [2]</b> <b>BRAIN Study</b>	étude de phase II multicentrique, ouverte, non-comparative. n= 167 Glioblastomes en rechute.	<u>bras n°1 :</u> bevacizumab en monothérapie 10 mg/kg.  <u>bras n°2 :</u> bevacizumab 10 mg/kg + irinotecan 340 mg/m <sup>2</sup> (avec traitement anti-comitial concomitant) ou 125 mg/m <sup>2</sup> (sans traitement anti-comitial concomitant). Traitement toutes les deux semaines.	Survie sans progression à 6 mois	42,6 %	50,3 %
			Taux de réponse objective	28,2 %	37,8 %
			Médiane de survie globale	9,2 mois	8,7 mois
			Toxicités grade 3 ou plus	46,4 %	65,8 %
			Toxicités les plus fréquentes (grade 3 ou 4)	HTA 8,3 % convulsions 6,0%	convulsions 13,9 % neutropénie 8,9 % asthénie : 8,9 % thromboembolisme veineux : 8.9%
			Hémorragie intra-crânienne (tous grades)	2 patients soit 2,4 % (grade 1)	3 patients soit 3,8 % (grade 1, 2, et 4)
<b>KREISL 2009 [3]</b>	Phase II n= 48 Evaluation du bevacizumab en monothérapie chez des patients atteints de glioblastomes, en rechute, lourdement pré-traités.	Bevacizumab : 10 mg/kg toutes les deux semaines.  Après progression de la tumeur : traitement par bevacizumab + irinotecan 340 mg/m <sup>2</sup> (si traitement antiépileptique associé) ou 125 mg/m <sup>2</sup> (si pas de traitement antiépileptique associé), toutes les deux semaines.	Réponse radiographique observée	- 34 patients, selon les critères de Levin - 17 patients selon les critères de MacDonald	
			Médiane de survie sans progression	16 semaines (IC95 % : 12 à 26 semaines)	
			Taux de survie sans progression à 6 mois	29 % (IC95 % : 18 % à 48 %)	
			Taux de survie globale à 6 mois	57 % (IC 95 % : 44 % à 75 %)	
			Durée médiane de survie globale	31 semaines (IC 95 % : 21 à 54 semaines)	
				Réponse précoce mise en évidence à l'IRM (premières 96 heures et 4 semaines) prédictive d'une PFS augmentée, avec des critères de Levin plus prédictifs que ceux de MacDonald	
				Sur les 19 patients traités par bevacizumab + irinotecan au moment de la progression : pas de réponse objective radiographique observée. Dix-huit patients (95 %) ont progressé durant le 2 <sup>nd</sup> cycle de traitement, avec une survie sans progression médiane de 30 jours	
			Evènements indésirables les plus fréquents	- Accidents thrombo-emboliques : 12,5 %. - HTA : 12,5 % - Hypophosphatémie : 6 % - Thrombocytopenie 6 %	

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	
			Sortie de 6 patients de l'essai en raison d'une toxicité induite par le traitement	- 5 accidents thrombo-emboliques, - 1 perforation intestinale
VREDENBURGH 2007 [4]	Etude de phase II n= 35 avec 2 cohortes de patients (n=23 et n=12). Evaluation de l'association bevacizumab /irinotecan chez des patients atteints de glioblastome multiforme en rechute.	1 <sup>ère</sup> cohorte (n=23) : bevacizumab 10 mg/kg + irinotecan (340 mg/m <sup>2</sup> si antiépileptique associé, ou 125 mg/m <sup>2</sup> si pas d'antiépileptique associé) toutes les deux semaines.  2 <sup>nde</sup> cohorte (n=12) : bevacizumab 15 mg/kg, tous les 21 jours + irinotecan à J1, J8, J22, et J29. Cycles de 6 semaines.	Evaluation à la fin de chaque cycle avec notamment IRM	
			Taux de survie sans progression à 6 mois	46 % (IC95 % : 32 % à 66 %)
			Taux de survie globale à 6 mois	77 % (IC95 % : 64 % à 92 %)
			Réponse au moins partielle observée	20 patients sur 35, soit 57 % (IC95 % : 39 % à 74 %)
			Hémorragie du SNC	1 patient, durant le 10 <sup>ème</sup> cycle
			Complications thrombo-emboliques	4 patients (avec thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)
			11 arrêts de traitement, consécutifs à une toxicité	
VREDENBURGH 2007 (2) [5]	Phase II n= 32 Evaluation de l'association bevacizumab / irinotecan chez les patients atteints de gliomes grade III (n= 9) ou IV (n=23), en rechute	Bevacizumab 10 mg/kg + irinotecan 340 mg/m <sup>2</sup> (si antiépileptiques associés) ou 125 mg/m <sup>2</sup> (si pas d'antiépileptiques associés) administrés toutes les deux semaines, sur des cycles de 6 semaines.	Taux de réponse radiologique	63 % (20 patients / 32) : - 14/23 patients grade IV (glioblastomes ; soit 60.9 % pour ce sous-groupe) - 6/9 patients grade III
			Médiane de survie sans progression	23 semaines pour l'ensemble des patients (IC95 % : 15 à 30 semaines) - 20 semaines pour les patients ayant un grade IV - 30 semaines pour les patients ayant un grade III
			Taux de survie sans progression estimée à 6 mois	38 %
			Taux de survie globale estimée à 6 mois	72 %
			Pas d'hémorragie du SNC observée	
			Complications thrombo-emboliques (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire)	3 patients
			Ischémie artérielle aiguë	1 patient

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	
RAIZER 2010 [6]	Essai de phase II, non randomisé n= 61, dont 50 patients avec un glioblastome multiforme (GBM) et 11 patients avec un gliome anaplasique (AG) Evaluation du bévacizumab en monothérapie administré toutes les 3 semaines chez les patients atteints de gliome de haut grade	Bevacizumab : 15 mg/kg administré toutes les 3 semaines, avec évaluation toutes les 6 semaines jusqu'à progression.	Taux de survie sans progression à 6 mois	25 % pour les patients ayant un GBM
			Temps médian jusqu'à progression tumorale	10,8 semaines
			Médiane de survie globale	25,6 semaines
			Réponse	24,5 % (réponse partielle)
			Maladie stable	50,8 %
			Survie médiane après échec au bévacizumab	10 semaines
			Ratio VEGFA/ VEGFR2	- augmenté chez les patients âgés de plus de 55 ans. - augmentation du rapport VEGFA/VEGFR2 corrélée de façon non significative à une diminution de la survie (p=0,052)
			Toxicités les plus fréquemment observées	grade 1 et 2 ; asthénie, hypertension, céphalées.
			Hémorragies intratumorales	1 cas, grade 2
Perforation intestinale	1 cas			
GUIU 2008 [7]	Etude rétrospective n= 77 Evaluation de l'association bevacizumab-irinotecan dans les gliomes de haut grade en rechute. Grades III (n=28) et grades IV (n=49).	Chimiothérapie par bevacizumab + irinotécan	Taux de réponse objective à deux mois	36 % (54 % gliome grade III et 27 % gliome grade IV)
			Maladie stable	39 %.
			Progression de la maladie	13 %
			Patients non évaluables en raison d'une détérioration rapide de leur état	12 %
			Amélioration	49 % des patients
			Toxicités principales	- hémorragie intratumorale (n=5 avec régression spontanée chez 3 patients). - accidents thromboemboliques, dont thrombophlébite veineuse (n=4) embolie pulmonaire (n=2), infarctus du myocarde (n=1), hématototoxicité grades 3/4 (n=2), leuco-encéphalopathie réversible (n=1)

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	
QUANT 2009 [8]	Etude rétrospective n= 54 Evaluation d'un traitement par bevacizumab en monothérapie ou en association à un autre anticancéreux, dont l'irinotecan, chez des patients atteints de glioblastome en rechute, et ayant progressé après une chimiothérapie contenant du bevacizumab.	Bevacizumab : 5 à 10 mg/kg, toutes les deux semaines en monothérapie ou associé à un autre anticancéreux comme l'irinotecan.	Après la 1 <sup>ère</sup> CT contenant bevacizumab	
			PFS médiane	124 jours (IC 95 % : 87-154 jours).
			Taux de PFS à 6 mois	33 %
			Après la 2 <sup>nde</sup> CT contenant bevacizumab	
			PFS médiane	37,5 jours (IC95 % : 34-42 jours)
			Taux de PFS à 6 mois	2 %
			Réponse rare chez les patients ayant progressé après la 1 <sup>ère</sup> CT avec bevacizumab	
Toxicités grade 3-4 :	- après la 1 <sup>ère</sup> CT contenant bevacizumab : 10 patients. - après la 2 <sup>nde</sup> CT contenant bevacizumab : 12 patients			
POULSEN 2009 [9]	Etude rétrospective : n=52 Evaluation de l'association bevacizumab-irinotecan dans les tumeurs cérébrales de haut grade en rechute, chez des patients lourdement pré-traités.	Bevacizumab : 10 mg/kg + irinotecan 340 mg/m <sup>2</sup> (si traitement anti-épileptique concomitant)  ou beva + irinotecan 125 mg/m <sup>2</sup> (si absence de traitement anti-épileptique concomitant).  Traitement toutes les deux semaines.	47 patients évaluable pour la réponse.	
			Réponse complète ou partielle	25 % des patients.
			Taux de réponse	30 % pour les gliomes grade IV 15 % de réponse pour les gliomes grade III
			Médiane de survie sans progression pour les grades III et IV	22 semaines
			Taux de survie sans progression à 6 mois	- 32 % pour l'ensemble des patients. - 40 % pour les gliomes grade IV - 33 % pour les gliomes grade III
			Médiane de survie globale estimée	- 30 semaines pour l'ensemble des patients, - 28 semaines pour les gliomes grade IV, - 32 semaines pour les gliomes grade III.
			Arrêt du traitement	4 patients en raison de toxicités majeures : - hémorragie cérébrale - arythmie cardiaque, - perforation intestinale, - diarrhée (avec décès)

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	
ZUNIGA 2009 [10]	Etude rétrospective n= 51 Evaluation d'un traitement par bevacizumab + irinotecan chez des patients ayant un gliome de haut grade en rechute		Taux de survie sans progression à 6 mois	gliomes anaplasiques : 78,6% - glioblastomes : 63,7 %
			Médiane de survie sans progression	- Gliomes anaplasiques : 13,4 mois, - Glioblastomes : 7,6 mois.
			Taux de survie globale à 6 mois	Gliomes anaplasiques : 85,7 % -Glioblastomes : 78,0%
			Taux de survie globale à 12 mois	- Gliomes anaplasiques : 77,9 % -Glioblastomes : 42,6 %
			Durée moyenne de survie globale	- non atteinte pour les gliomes anaplasiques - Glioblastomes : 11,5 mois.
			36 des 51 patients inclus (70,59 %) ont présenté une réponse radiographique au traitement :	
			- 32/51 : réponse partielle, - 4/51 : réponse complète. - 8/51 : maladie stable	
			Sur les 38 patients ayant progressé à l'imagerie au gadolinium, 23 présentaient une progression à distance avec ou sans rechute locale	
			Arrêt du traitement pour 6 patients (11,76 %) en raison d'un évènement indésirable lié au traitement, dont une insuffisance rénale terminale et une perforation gastrique	
Pas d'hémorragie intra-crânienne observée				
ANANTHNARAYAN 2008 [11]	Etude rétrospective n=15 Patients atteints de glioblastome multiforme, répondant à un traitement par bevacizumab et ayant un suivi supérieur à 7 mois. Evaluation IRM du volume tumoral, de la nécrose et de l'œdème.		Délai médian de réponse	158 jours
			Médiane de réponse	réduction de 72,1 % du volume tumoral - réduction de 72,8 % du volume de l'œdème péri tumoral. - pour la majorité de tumeurs (77,8 %) : disparition des zones nécrosées
			Réduction relative de l'œdème et de la nécrose maintenue, même chez les patients ayant une progression tumorale (n=7).	
			Ratio œdème/volume tumorale lors de la progression inférieur de 38,4 % par rapport au même ratio (observé au scanner) chez les patients en progression après une autre chimiothérapie antérieure	

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	
ALI 2008 [12]	Série de cas n= 13 Patients atteints de gliome malin en rechute, lourdement pré-traités (médiane de 5 traitements antérieurs y compris chirurgie). Evaluation de l'association bevacizumab/irinotecan	Pour 9 patients : - traitement initial par bevacizumab 5 mg/m <sup>2</sup> toutes les 2 semaines.  4 patients recevant bevacizumab 10 mg/m <sup>2</sup> .  Irinotecan : 125 mg/m <sup>2</sup> /semaine pendant 3 semaines	Réponse partielle	10 patients (77 %)
			Maladie stable	3 patients (23 %)
			Réponse clinique	6 patients (46 %).
			Temps médian jusqu'à progression sous traitement	24 semaines.
			Médiane de survie globale	27 semaines.
			Progression de la maladie	8 patients (malgré une réponse) avec décès pour 6 de ces patients.
			Arrêt du bevacizumab en raison d'hémorragies intracrâniennes	2 patients
GRUDE ESMO 2010 [13]	Etude rétrospective n= 264 patients inclus entre 2007 et 2009, avec données sur 150 patients analysées Evaluation du bévacizumab + irinotécan dans les gliomes malins (haut grade : III et IV)	Bevacizumab + irinotécan	Evaluation des données après 3 mois de traitement	
			Taux de réponse : 47 %	
			Maladie stable : 35 %	
			Progression de la maladie : 16 %	
			Durée médiane de réponse : 97,5 jours (écart : 0 - 476)	
			Médiane de survie globale : 252 jours (IC 95 % : 203 à 301 jours)	
			Toxicités hématologiques grade 3-4 : 14 patients	
			Toxicités digestives grade 3-4 : 8 patients	
			Hémorragies intratumorales grade 3-4 : 4 patients	
			Hypertension artérielle grade 3-4 : 2 patients	
Autres toxicités grade 3-4 : 4 patients.				
TAILLIBERT ESMO 2010 [14]	Etude rétrospective ANOCEF n= 224 Evaluation bévacizumab + irinotécan dans les glioblastomes en première rechute après radiothérapie et CT à base de témozolomide.	Bévacizumab + irinotécan	Décès au moment de l'analyse : 185 patients	
			Suivi médian de 25 mois	
			Arrêt du traitement lié à une progression de la maladie : 175 patients	
			Arrêt du traitement lié à la toxicité : 16 patients	
			Hémorragie tumorale grade 5 : 1 patient	
			Embolie pulmonaire bilatérale grade 5 : 3 patients	
			Décès subits sans cause identifiée : 5 patients	
			Médiane de survie sans progression au moment de l'initiation du traitement : 4,8 mois (IC 95 % : 4,0 à 5,8 mois)	
			Médiane de survie globale au moment de l'initiation du traitement : 8,3 mois (IC 95 % : 7, à 9,4 mois)	
			Taux de survie sans progression à 6 mois (depuis le 1 <sup>er</sup> cycle de traitement) : 39,4 % (IC 95 % : 32,5 à 46,2 %)	
Médiane de survie globale depuis le diagnostic initial : 20,9 mois (IC 95 % : 18,7 à 22,7 mois)				



Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation			
HOFER ESMO 2010 [15]	Etude rétrospective n= 216 Evaluation du bévacizumab (survie globale) dans les gliomes de haut grade en rechute	Traitement par bévacizumab	Médiane de survie globale après le début du bévacizumab : 260 jours (écart : 224-306 jours) Pour les glioblastomes : 252 jours (écart : 216 à 305 jours). Autres gliomes : 306 jours (écart : 192 à 543 jours).			
			Progression de la maladie (au moment de l'analyse) : 128 patients - GBM : 101 - autres gliomes : 27			
			Décès (au moment de l'analyse) : 142 patients - GBM : 113 - autres gliomes : 29			
			Survie (au moment de l'analyse) : 74 patients - GBM : 53 - Autres gliomes : 21			
			Poursuite du traitement pour 6 mois ou plus : 76 patients soit 35,2 % - GBM : 55 - Autres gliomes : 21			
			Durée médiane de traitement : 4 mois (écart : 0,03 à 29 mois)			
			Arrêt du traitement lié à la toxicité : 13 patients soit 6,0 %			
			SAHEBJAM ESMO 2010 [16]	Etude rétrospective n=48 Evaluation bévacizumab versus chimiothérapie par procarbazine et témozolomide dans les GBM en rechute (2 <sup>nde</sup> ou 3 <sup>eme</sup> ligne de traitement)	Bras 1 (n=31) Procarbazine + témozolomide  Bras 2 (n= 17) : Bévacizumab	Critère
Taux de survie sans progression à 6 mois	58 %	60 %				
Taux de réponse globale	39 %	40,9 %				
Médiane de survie globale après rechute	25 semaines	22,4 semaines				
Toxicité les plus fréquentes	Nausées grade 1-2 et fatigue	fatigue grade 1-2, épistaxis, HTA				
Accident thrombo-embolique grade 3		1 patient				
Neutropénie grade 3-4	3 patients					

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation				
			Critère	Cohorte A	Cohorte B	Significativité	
FRENEL ESMO 2010 [17]	Etude rétrospective n= 70 patients Evaluation des facteurs prédictifs d'amélioration de la survie globale, pour le traitement par bévacizumab + irinotécan dans les GBM en rechute après protocole STUPP	Cohorte A (n=36) CT à base d'alkylants ou nitrosourée  Cohorte B (n= 34) : 2 <sup>nde</sup> ou 3 <sup>ème</sup> ligne de CT avec bévacizumab (10 mg/kg) + irinotécan (125 mg/m <sup>2</sup> ou 340 mg/m <sup>2</sup> en fonction de l'utilisation ou non d'un traitement antiépileptique). Administration tous les 14 jours	Critère	Cohorte A	Cohorte B	Significativité	
			Toxicités grade 3		6 patients - HTA : 2 - hépatite : 2 - neutropénie : 1 - thrombose veineuse : 1		
			Temps jusqu'à progression	Similaire dans les deux cohortes.			
			Suivi médian	17 mois			
			Taux de survie sans progression à 6 mois	22 %	29 %	p= 0,1 Similaire dans les deux cohortes.	
			Médiane de survie après rechute	5,6 mois	7,1 mois	p= 0,6 Similaire dans les deux cohortes.	
			Médiane de survie globale	15,6 mois	20,1 mois	p=0,06	
			Patients avec indice de Karnofsky entre 70 et 100 au moment de la rechute (n=56) - Meilleure taux survie sans progression à 6 mois pour ceux traités par bévacizumab : 32 % versus 16 % chez les patients ne recevant pas bévacizumab (p=0,01). - Meilleure survie après rechute chez les patients recevant bévacizumab que chez ceux n'en recevant pas : médiane de 7,6 mois versus 5,6 mois (p=0,02) - Meilleure survie globale chez ceux recevant bévacizumab : médiane de 22,1 mois versus 15,3 mois.				
AGHA 2010 [18]	Etude rétrospective n= 18 Bévacizumab en monothérapie chez des patients ayant un gliome de haut grade (III et IV) en rechute	Groupe A (n= 8) : Bévacizumab 10 mg/kg, toutes les 2 semaines  Groupe B (n= 10) : - Lomustine ou doxorubicine liposomale - ou témozolomide - ou association procarbazine-lomustine-vincristine	Critère	Groupe A	Groupe B	Significativité	
			Taux de survie sans progression estimé à 12 mois	50 %	0 %	p= 0,0067	
			Réponse radiologique	7 patients/8 soit 87,5 %	4 patients sur 10 soit 40 %		
			Toxicité	modérée			
			Hémorragie intracrânienne	aucun cas observé			

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation			
			Critère	Groupe A	Groupe B	Significativité
XU 2010 [19]	Méta-analyse sur des phases II et des études rétrospectives sur 741 cohortes dont 282 concernant des patients ayant un gliome de haut grade en rechute, évaluant l'association bevacizumab-irinotécan (12 études), en comparaison à d'autres protocoles de chimiothérapie.	<p>Groupe A Chimiothérapies autres que bevacizumab-irinotécan</p> <p>Groupe B Bevacizumab + irinotécan</p> <p>282 cohortes avec des patients ayant un gliome de haut grade en rechute. 10 études retenues pour l'analyse du critère gain en survie globale. (411 patients) dans l'analyse</p>	Critère			
			Médiane de survie sans progression		2,4 à 13,4 mois	
			Médiane de survie globale		6,2 à 14,9 mois	
			Taux de réponse objective		28 à 86 %	
			Gain en réponse objective	mean-rank : 94,31	mean-rank : 178,27	p= 0,00002
			Gain en survie globale	mean-rank : 128,78	mean-rank : 181,36	
			Toxicités les plus fréquentes		Hémorragies, accidents thromboemboliques, toxicités gastro-intestinales	
SCOTT 2010 [20]	Revue n= 24 Revue des données d'essais de phase I et II ; évaluation de l'efficacité de bevacizumab chez des patients atteints d'un gliome de haut grade en rechute ayant progressé après traitement antérieure par un inhibiteur de la tyrosine kinase des VEGF-R	<p>Traitement initial par inhibiteurs de la tyrosine (TKI) kinase des VEGF-R : cediranib, sorafénib, pazopanib ou sunitinib).</p> <p>Puis pour les patients atteints de glioblastome ayant progressé (n=24), traitement par chimiothérapie comprenant bevacizumab, immédiatement après le traitement par TKI</p>	Durant le traitement par TKI			
			Réponse partielle	25 % (6 patients/24)		
			Taux de survie sans progression à 6 mois	16,7 %		
			Temps médian jusqu'à progression	14,3 semaines		
			Toxicités grade 3 et 4	observées chez 54 % des patients (13/24)		
			Durant le traitement par bevacizumab			
			Réponse partielle	21 % (5patients/24)		
			Taux de survie sans progression à 6 mois	12,5 %		
			Temps médian jusqu'à progression	8 semaines		
			Médiane de survie globale depuis le traitement par TKI	9,2 mois (écart : 2,8 à 34,1 mois)		
Médiane de survie globale après bevacizumab	5,2 mois (écart : 1,3 à 28,9 mois)					

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	
ZUSTOVICH 2010 [21]	Etude rétrospective n= 19 ; 10 traités par bévacizumab seul et 9 recevant l'association bévacizumab-irinotécan.  Evaluation d'un traitement par bévacizumab +/- irinotécan chez des patients atteints de gliome en rechute.	10 patients recevant bévacizumab en monothérapie.	Taux de réponse	28 % (réponse partielle ; aucune réponse complète)
			Taux de survie sans progression à 6 mois	20 %
		9 patients recevant l'association bévacizumab-irinotécan.	Survie globale	4,5 mois (IC 95 % : 3,07 - 5,98 mois)
			Traitement bien toléré dans les deux groupes	

*Etudes de phase II et études rétrospectives évaluant le bevacizumab en association à une chimiothérapie comportant ou non de l'irinotécan, dans les glioblastomes en rechute :*

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	
REARDON 2009 [22]	Phase II n= 59 (dont 27 ayant un glioblastome et 32 ayant un gliome malin grade 3) Evaluation de l'association bevacizumab + etoposide à doses métronomiques, chez des patients atteints de gliomes malins, en rechute.	Bevacizumab : 10 mg/kg tous les deux semaines + etoposide 50 mg/m <sup>2</sup> /jour pendant 21 jours consécutifs, chaque mois.	Survie sans progression à 6 mois	gliomes malins grade 3 : 40,6 % glioblastomes : 44,4 %
			Taux de réponse radiographiques	gliomes malins grade 3 : 22 % glioblastomes : 37 %
			Médianes de survie	gliomes malins grade 3 : 63,1 semaines glioblastomes : 44,4 semaines.
			Evènements indésirables grade 3 ou plus, les plus fréquents	- neutropénie 24 % - thrombose : 12 % - infection : 8 % - hypertension : 3 %
			Hémorragie intra-crânienne asymptomatique grade 1	2 patients.
				1 décès en cours de traitement par embolie pulmonaire.
RIEGER 2010 [23]	Essai phase II n= 18 Evaluation par IRM avec imagerie de diffusion des lésions	Traitement par bévacizumab 10 mg/kg + irinotécan 100 mg/m <sup>2</sup>	Observation de lésions ischémiques avec diffusion restreinte et diminution du coefficient de la diffusion apparente de ces lésions, après traitement par bévacizumab, comparé à l'imagerie réalisée avant le traitement, chez 13 patients /18.	

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	
	chez patients atteints de glioblastomes en rechute, avant et après exposition au bévacizumab.	ou bévacizumab + témozolomide ou + CCNU  Evaluation par imagerie (IRM) avant et après traitement comprenant bévacizumab	Lésions détectables dès 4 semaines après le début du traitement et jusqu'à 80 semaines.  Débit et volume vasculaire cérébral diminué chez les patients répondeurs et présentant des lésions ischémiques à diffusion restreinte après traitement à base de bévacizumab.	
FRANCESCONI 2010 [24]	Essai phase II n= 6 Evaluation de la triple association carboplatine-étoposide-bévacizumab dans les glioblastomes multiformes en rechute.	Bévacizumab + carboplatine + étoposide	Réponse partielle : 5 patients/6	
			Nécrose tumorale observée après 2 cycles de traitement chez 1 patient répondeur	
			Médiane de survie sans progression : 19 semaines	
			Médiane de survie globale : 29,9 semaines	
			Toxicités observées : toxicités connues du carboplatine et de l'étoposide	
			Accident ischémique chez 1 patient	
SATHORNSUMETEE 2010 [25]	Essai de phase II n= 57 dont 25 ayant un glioblastome (GBM), 32 un gliome anaplasique (AG). Evaluation de l'association bévacizumab-erlotinib	Bévacizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines + erlotinib 200 mg/j per os si pas d'antiépileptiques ou 500 mg/jour per os si anti-épileptiques associés.	Taux de survie sans progression à 6 mois	28 % pour les patients ayant un GBM 44 % pour les patients ayant un gliome anaplasique
			Médiane de survie globale	42 semaines pour les patients ayant un GBM 71 semaines pour les patients ayant un gliome anaplasique
			Réponse radiographique	48 % des patients ayant un GBM 31 % des patients ayant un gliome anaplasique
			Toxicités les plus fréquemment observées	rash, mucites, diarrhée, asthénie (surtout grade 1 et 2)
			Parmi les patients ayant un GBM	rash grade 3 : 32 %, associé à un bénéfice en survie

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	
NGHIEMPHU 2009 [26]	Etude rétrospective. n= 123 (dont 44 ayant reçu bevacizumab et 79 n'en ayant pas reçu). Patients traités pour glioblastome en rechute, par chimiothérapie avec bevacizumab ou sans bevacizumab (bras contrôle).	<p>Bras 1 :</p> <p>Chimiothérapie avec bevacizumab à 5 mg/kg toutes les 2 semaines (n=44) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 31 patients/44 : irinotecan</li> <li>- 8 patients/44 : carboplatine</li> <li>- 3 pst/44 : lomustine</li> <li>- 2 patients/44 : étoposide</li> </ul> <p>Parmi ces 44 patients, 27 ont poursuivi le bévacizumab associé à un ou d'autres anticancéreux après la progression.</p> <p>Bras 2 (bras contrôle) :</p> <p>chimiothérapie sans bevacizumab (n=79, bras contrôle, patients n'ayant jamais reçu de bévacizumab) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lomustine (n=25)</li> <li>- carboplatine (n=8)</li> <li>- irinotecan (n=2)</li> <li>- carmustine (n=1)</li> <li>- essais de phase II (inhibiteurs de tyrosine kinase...)</li> </ul>	Différence entre les deux bras pour la survie sans progression et la survie globale, avec significativité atteinte pour l'ensemble des patients, dont le sous-groupe des patients âgés	
			Médiane de survie sans progression	- Bras 1 : 4,25 mois - Bras 2 : 1,82 mois P=0.01
			Médiane de survie globale	- Bras 1 : 9,01 mois - Bras 2 : 6,11 mois p=0.04
			Taux de survie sans progression à 6 mois	- Bras 1 : 41 % - Bras 2 : 18 %
			Survie après échec ou rechute	Bras 1 : 4,32 mois - Bras 2 : 4,4 mois (différence non significative entre les 2 bras)
			Nécessité de doses moindre de dexaméthasone chez les patients traités par bévacizumab	

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	
NORDEN 2008 [27]	Etude rétrospective n= 74 Patients atteints de gliomes malins en rechute, recevant bevacizumab + chimiothérapie (n=55) comparés à patients recevant chimiothérapie seule (n=19)	Bevacizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines (sauf pour 1 patient recevant 5 mg/m <sup>2</sup> ) + chimiothérapie (n=55) Avec - pour 47 patients : irinotécan 125 mg/m <sup>2</sup> (si pas d'antiépileptiques) ou 340 mg/m <sup>2</sup> (si antiépileptiques) - pour 6 patients : carboplatine AUC 5 ou 6 - pour 1 patient : carmustine 200 mg/m <sup>2</sup> , toutes les 6 semaines. - pour 1 patient : temozolomide 150 à 200 mg/m <sup>2</sup> pendant 5 jours toutes les 4 semaines.  Ou : Chimiothérapie seule (n=19)	Taux de réponse (beva + CT)	- réponse complète : 2,3 % - réponse partielle : 31,8 %
			Maladie stable	29,5 %
			Délai médian avant progression radiographique	19,3 semaines
			Taux de survie sans progression à 6 mois	glioblastomes : 42 % gliomes anaplasiques : 32 %
			Chez 23 patients ayant progressé après leur traitement initial, le bevacizumab a été poursuivi et la chimiothérapie associée a été modifiée	
			Taux de réponse radiographique	inchangée
			Survie sans progression	allongée chez 2 patients : 20 et 31 semaines.

*Etudes évaluant l'utilisation de bévacizumab dans les gliomes de grade III uniquement :*

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	
DESJARDINS 2008 [28]	Phase II n= 35 patients (deux cohortes) Evaluation de l'association bevacizumab-irinotécan dans les gliomes malins de grade III, en rechute (traitement antérieur par chirurgie, radiochimiothérapie concomitante avec témozolomide, témozolomide après	Cohorte n°1 (n=9) : Bevacizumab : 10 mg/kg + irinotécan tous les 14 jours.  Cohorte n°2 (n=24) : bevacizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines + irinotécan à J1, J8, J22, J29 ; cycles de 42 jours.  Dans les deux bras :	Après 6 cycles : évaluation clinique et par IRM	
			Taux de survie sans progression à 6 mois	55 % (IC 95 % : 36-70 %)
			Taux de survie globale à 6 mois	79 % (IC 95 % : 61-89 %)
			Taux de réponse	20 patients (61 %) ont au moins présenté une réponse partielle
			Pas d'évènement indésirable significatif fréquent observé	
			Un cas d'hémorragie du SNC	
			Un cas de purpura thrombopénique.	

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	
	la radiothérapie, et chez 34 patients : traitement par procarbazine-carmustine-vincristine, ou cyclophosphamide)	irinotecan à 340 mg/m <sup>2</sup> + traitement anti-épileptique ou 125 mg/m <sup>2</sup> sans traitement anti-épileptique.		
CHAMBERLAIN 2009 [29]	Etude rétrospective N= 50 Evaluation du bévacizumab en monothérapie, en traitement des oligodendriomes anaplasiques (gliomes de grade III) en récurrence et réfractaires aux alkylants.	Bévacizumab (traitement de la seconde récurrence) administré toutes les deux semaines.  Evaluation clinique neurologique et radiographique	Réponse radiographique partielle	15 patients (68 %)
			Maladie stable	1 patient (5 %)
			Progression de la maladie après 2 cycles de bévacizumab	6 patients (27 %).
			Temps jusqu'à progression tumorale	de 1 à 18 mois (médiane : 6,75 mois)
			Survie globale	entre 3 et 19 mois (médiane : 8,5 mois)
			Taux de survie sans progression à 6 mois	42 %
			Taux de survie sans progression à 12 mois	22 %.
			Asthénie	14 patients (dont 4 : grade 3)
			Leucopénie	9 patients (dont 1 avec grade 3)
			Anémie	5 patients (aucun cas de grade 3)
			Hypertension	5 patients (dont 1 avec grade 3)
			Thromboses veineuses	4 patients (dont 1 avec grade 3).
			Réouverture de plaie	2 patients (dont 1 grade 3)



Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	
TAILLIBERT 2009 [30]	Etude rétrospective N= 25 Evaluation de l'association bevacizumab- irinotécan chez des patients atteints d'oligodendriomes (gliomes grade III) récidivant.	Bevacizumab 10 mg/kg + irinotécan 125 mg/m <sup>2</sup> si non associé à des anti- épileptiques ou 340 mg/m <sup>2</sup> si anti- épileptiques associés.  Evaluation clinique et radiologique (IRM)	Taux de réponse objective	72 % (réponse complète : 20 % ; réponse partielle : 52 %)
			Suivi médian	202 jours
			Médiane de survie sans progression	140 jours
			Taux de survie sans progression à 6 mois	42 % (IC95 % : 26 %-67 %)
			Arrêt du traitement	20 % des patients
			Hémorragies intratumorales	6 patients (24 %), avec arrêt du traitement en raison d'une hémorragie symptomatique chez seulement 1 de ces patients (4 %).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cloughesy T, Vredenburgh JJ, Day B, Das A, Friedman HS, for the BRAIN Investigators; University of California, Los Angeles Neuro-Oncology Program, Los Angeles, CA; Duke University Medical Center, Durham, NC; Genentech, South San Francisco, CA. Updated safety and survival of patients with relapsed glioblastoma treated with bevacizumab in the BRAIN study. J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr 2008).
2. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 2009 October 1;27(28):4733-40.
3. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 2009 February 10;27(5):740-5.
4. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol 2007 October 20;25(30):4722-9.
5. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. Clin Cancer Res 2007 February 15;13(4):1253-9.
6. Raizer JJ, Grimm S, Chamberlain MC, Nicholas MK, Chandler JP, Muro K et al. A phase 2 trial of single-agent bevacizumab given in an every-3-week schedule for patients with recurrent high-grade gliomas. Cancer 2010 November 15;116(22):5297-305.
7. Guiu S, Taillibert S, Chinot O, Taillandier L, Honnorat J, Dietrich PY et al. [Bevacizumab/irinotecan. An active treatment for recurrent high grade gliomas: preliminary results of an ANOCEF Multicenter Study]. Rev Neurol (Paris) 2008 June;164(6-7):588-94.
8. Quant EC, Norden AD, Drappatz J, Muzikansky A, Doherty L, Lafrankie D et al. Role of a second chemotherapy in recurrent malignant glioma patients who progress on bevacizumab. Neuro Oncol 2009 October;11(5):550-5.
9. Poulsen HS, Grunnet K, Sorensen M, Olsen P, Hasselbalch B, Nelausen K et al. Bevacizumab plus irinotecan in the treatment patients with progressive recurrent malignant brain tumours. Acta Oncol 2009;48(1):52-8.

10. Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, Anderson J, Doyle T, Ellika S et al. Efficacy, safety and patterns of response and recurrence in patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan. *J Neurooncol* 2009 February;91(3):329-36.
11. Ananthnarayan S, Bahng J, Roring J, Nghiemphu P, Lai A, Cloughesy T et al. Time course of imaging changes of GBM during extended bevacizumab treatment. *J Neurooncol* 2008 July;88(3):339-47.
12. Ali SA, McHayleh WM, Ahmad A, Sehgal R, Braffet M, Rahman M et al. Bevacizumab and irinotecan therapy in glioblastoma multiforme: a series of 13 cases. *J Neurosurg* 2008 August;109(2):268-72.
13. Grude F, Campone M, Soulie P, Vauleon E, Ganem G, Hadjarab Y, Dam Hieu P, Egretteau J, Riche C. Bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma : results of a french retrospective cohort study OMIT of 264 patients in real practice. ESMO 2010, poster 1058 P.
14. Taillibert S, Hoang-Xuan K, Guiu S, Cartalat-Carel S, Taillandier L, Fabbro M, Guillamo JS, De La Motte Rouge T, Bonnetain F, Chinot O. Bevacizumab (B) with irinotecan (I) in recurrent glioblastoma (GBM) : a national retrospective cohort of the ANOCEF (Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française) Group. ESMO 2010, poster 1056P.
15. Hofer S, Elandt K, Greil R, Hottinger AF, Lemke D, Marosi C, Pichler J, Weder P, Wick W, Weller M. Encouraging overall survival (OS) with bevacizumab (BEV) in patients with recurrent high-grade glioma (HGG) treated outside clinical trials. ESMO 2010, poster 1057P.
16. Sahebjam S, Ang C, Guiot M, Garoualis E, Muanza T, Del Maestro R, Kavan P. Efficacy, safety and pattern of relapse of bevacizumab (BEV) versus chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme (GBM) : a McGill University study. ESMO 2010, poster 1059P.
17. Frenel JS, Leux C, Tollec S, Martin S, Labbe C, Loussouarn D, Campone M. Clinical predictive factors of increase overall survival with bevacizumab/irinotecan for primary recurrent glioblastoma (GBM). ESMO 2010, poster 1060P.
18. Agha CA, Ibrahim S, Hassan A, Elias DA, Fathallah-Shaykh HM. Bevacizumab is active as a single agent against recurrent malignant gliomas. *Anticancer Res* 2010 February;30(2):609-11.
19. Xu T, Chen J, Lu Y, Wolff JE. Effects of bevacizumab plus irinotecan on response and survival in patients with recurrent malignant glioma: a systematic review and survival-gain analysis. *BMC Cancer* 2010;10:252.
20. Scott BJ, Quant EC, McNamara MB, Ryg PA, Batchelor TT, Wen PY. Bevacizumab salvage therapy following progression in high-grade glioma patients treated with VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors. *Neuro Oncol* 2010 June;12(6):603-7.
21. Zstovovich F, Lombardi G, Pastorelli D, Farina P, Furini L, Manara R et al. Bevacizumab and glioblastomas, a single-centre experience: how disease history and characteristics may affect clinical outcome. *Anticancer Res* 2010 December;30(12):5213-6.
22. Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ, Gururangan S, Sampson JH, Sathornsumetee S et al. Metronomic chemotherapy with daily, oral etoposide plus bevacizumab for recurrent malignant glioma: a phase II study. *Br J Cancer* 2009 November 17.
23. Rieger J, Bahr O, Muller K, Franz K, Steinbach J, Hattingen E. Bevacizumab-induced diffusion-restricted lesions in malignant glioma patients. *J Neurooncol* 2010 August;99(1):49-56.
24. Francesconi AB, Dupre S, Matos M, Martin D, Hughes BG, Wyld DK et al. Carboplatin and etoposide combined with bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci* 2010 August;17(8):970-4.
25. Sathornsumetee S, Desjardins A, Vredenburgh JJ, McLendon RE, Marcello J, Herndon JE et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol* 2010 December;12(12):1300-10.
26. Nghiemphu PL, Liu W, Lee Y, Than T, Graham C, Lai A et al. Bevacizumab and chemotherapy for recurrent glioblastoma: a single-institution experience. *Neurology* 2009 April 7;72(14):1217-22.

27. Norden AD, Young GS, Setayesh K, Muzikansky A, Klufas R, Ross GL et al. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology* 2008 March 4;70(10):779-87.
28. Desjardins A, Reardon DA, Herndon JE, Marcello J, Quinn JA, Rich JN et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent WHO grade 3 malignant gliomas. *Clin Cancer Res* 2008 November 1;14(21):7068-73.
29. Chamberlain MC, Johnston S. Bevacizumab for recurrent alkylator-refractory anaplastic oligodendroglioma. *Cancer*. 2009 Apr 15;115(8):1734-43.
30. Taillibert S, Vincent LA, Granger B, Marie Y, Carpentier C, Guillemin R, Bellanger A, Mokhtari K, Rousseau A, Psimaras D, Dehais C, Sierra del Rio M, Meng Y, Laigle-Donadey F, Hoang-Xuan K, Sanson M, Delattre JY. Bevacizumab and irinotecan for recurrent oligodendroglial tumors. *Neurology*. 2009 May 5;72(18):1601-6.

## ▶ DEPOCYTE® - CYTARABINE LIPOSOMALE (VOIE INTRATHÉCALE)

### Méningites tumorales ou atteintes leptoméningées secondaires aux cancers solides de l'adulte

Une étude de phase II (Glantz et al 1999), ayant fait l'objet d'une analyse sur le critère qualité de vie (Cole et al, 2003) a évalué l'utilisation de la cytarabine liposomale administrée par voie intrathécale, en comparaison au méthotrexate intrathécal, en traitement des méningites tumorales (ou atteintes leptoméningées) secondaires aux cancers solides, chez l'adulte.

Cette étude randomisée, contrôlée, menée sur 61 patients, retrouve pour la cytarabine liposomale intrathécale, des résultats d'efficacité non inférieurs à ceux du méthotrexate en intrathécale. Les résultats de qualité de vie sont significativement meilleurs dans le groupe cytarabine que dans le groupe méthotrexate.

Ces données sont actuellement insuffisantes pour évaluer de façon pertinente le rapport-bénéfices risque de l'utilisation de la cytarabine liposomale intrathécale en traitement des atteintes leptoméningées secondaires à des cancers solides chez l'adulte.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation			
			Critère	Bras 1	Bras 2	Significativité
GLANTZ 1999 [1]	Essai de phase II, randomisée, contrôlée N= 61 Evaluation de la cytarabine liposomale en intrathécale versus méthotrexate en intrathécale, chez les patients atteints de méningites tumorales secondaires à des cancers solides	- bras n° 1 (n=31) : Cytarabine liposomale intrathécale : 50 mg, 6 administrations, durant 3 mois.  - bras n° 2 (n=30) : méthotrexate intrathécal 10 mg, jusqu'à 16 doses administrées, durant 3 mois	Taux de réponse en ITT (négativisation de la cytologie et clinique stable ou améliorée)	26 %	20 %	p= 0,76
			Durée médiane de réponse	39 jours	26 jours	p=0,31
			Durée avant progression neurologique	58 jours	30 jours	p=0,0068
			Survie directement liée à la méningite	343 jours	98 jours	p=0,074
			Survie médiane	105 jours	78 jours	p=0,164
			Survie > 6 mois	41 %	17 %	p=0,15
			Survie > 1 an	16 %	7 %	p=0,43
			COLE 2003 [2]	Evaluation de la qualité de vie dans l'essai de Glantz et al 1999.	Cf. Schéma thérapeutique essai Glantz 1999	Critère
Toxicités grade 3	24 patients (77 %)	20 patients (67 %)				
Qualité de vie (Q-TWIST) (temps médian passé sans symptôme ou toxicité)	99 jours (écart : 117-18)	28 jours (écart : 38-11)				Différence IC 95 % : 71 (25-117) (p<0,05)

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. GLANTZ MJ, JAECKLE KA, CHAMBERLAIN MC, PHUPHANICH S, RECHT L, SWINNEN LJ, MARIA B, LAFOLLETTE S, SCHUMANN GB, COLE BF, HOWELL SB. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res.* 1999 Nov;5(11):3394-402
2. COLE BF, GLANTZ MJ, JAECKLE KA, CHAMBERLAIN MC, MACKOWIAK JI. Quality-of-life-adjusted survival comparison of sustained-release cytosine arabinoside versus intrathecal methotrexate for treatment of solid tumor neoplastic meningitis. *Cancer* 2003 JUN 15;97(12):3053-60.

## ► MABTHERA® - RITUXIMAB

Lymphomes cérébraux primitifs en rechute, rituximab en association à une chimiothérapie.

Chimiothérapie d'induction par rituximab, en association à une chimiothérapie dans les lymphomes cérébraux primitifs nouvellement diagnostiqués, avant radiothérapie.

Trois études publiées, dont un essais de phase II, ont évalué l'utilisation du rituximab dans les lymphomes cérébraux primitifs en rechute ou nouvellement diagnostiqués et, pour une étude [3], dans les localisations cérébrales des lymphomes non hodgkiniens, en association à une chimiothérapie anticancéreuse.

Les données de ces études, menées sur de petits nombre de patients (de 7 à 30 patients), sont actuellement insuffisantes pour évaluer le rapport bénéfice-risque de l'utilisation du rituximab dans ce type de tumeurs.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	
SHAH 2007 [1]	Phase II N= 30 Evaluation d'une chimiothérapie d'induction avec rituximab associé à une chimiothérapie à base de methotrexate avant radiothérapie, chez des pateints atteints de lyphome cérébral primitif nouvellement diagnostiqué	5 à 7 cycles de CT d'induction, administrés tous les 15 jours, par : - rituximab : 500 mg/m <sup>2</sup> à J1 - methotrexate : 3,5 mg/m <sup>2</sup> à J2 - vincristine : 1,4 mg/m <sup>2</sup> à J2. - procarbazine : 100 mg/m <sup>2</sup> /jour durant 7 jours administré durant les cycles impairs  Pour les patients ayant une réponse complète : traitement par radiothérapie à doses réduites (23,4 Gy). En cas de réponse partielle après 5 cycles, poursuite du traitement avec 2 cycles supplémentaires. Pour les autres patients : radiothérapie standard (45 Gy) Puis administration de deux cyles de cytarabine à hautes doses.	Suivi médian	37 mois
			Taux de survie globale à 2 ans	67 %.
			Taux de survie sans progression à 2 ans	57 %
			Estimation de la médiane de survie sans progression	40 mois
			Réponse complète après 5 cycles maximum	44 % des patients
			Réponse complète après 7 cycles	78 % des patients
			Taux de réponse globale	93 %
			19 patients sur 21 patients ayant présenté une réponse complète ont reçu une radiothérapie (23,4 Gy)	
			Toxicités grade 3-4 les plus fréquentes	- neutropénie : 43 % - thrombopénie : 36 % - leucopénie : 23 %
			Pas de neurotoxicité liée au traitement observée	
ENTING 2004 [2]	Etude rétrospectiven= 15 Evaluation de l'association rituximab-temozolomide	Rituximab : 750 mg/m <sup>2</sup> à J1, J8, J15, J22 + temozolomide 100 à 200 mg/m <sup>2</sup> de J1 à J7J1, J7 et de J15 à J21.	Taux de réponse objective	53 % ( IC 95 % : 30 à 75 %) Réponse complète chez 6 patients (40 %) Réponse partielle chez 2 patients (13 %)
			Médiane de survie globale	14 mois

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	
	dans les lymphomes cérébraux primitifs en rechute (n=14) ou réfractaire (n=1), chez des patients pré-traités par méthotrexate à hautes doses.	Traitement tous les 28 jours.  Après un ou deux cycles, les patients ayant une réponse objective et un profil de tolérance acceptable, ont poursuivi le traitement par temozolomide (J1 à J5, tous les 28 jours)	Médiane de survie sans progression chez les patients répondeurs	7,7 mois
			Médiane de survie sans progression pour l'ensemble des patients	2,2 mois (écart : 0 à 22 mois).
			Pas de toxicité grade 4 observée	
			Toxicités grade 3	- Thrombocytopenie : 4 patients (arrêt du traitement pour 2 patients ; transfusion de plaquettes chez 2 patients). Pas d'hémorragie observée. - Anémie : 1 patient - Leucopénie : 1 patient
WONG 2004 [3]	Etude rétrospective = 7 Evaluation de l'association rituximab-temozolomide chez des patients atteints de lymphomes cérébraux primitifs en rechute (n=3) ou nouvellement diagnostiqué (n=1) ou de lymphomes non hodkiniens systémiques en rechute avec atteinte cérébrale isolée lors de la rechute (n=3).	4 cycles de CT avec : - Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> à J1 - suivi de temozolomide 150 à 200 mg/m <sup>2</sup> de J1 à J5.  Traitement tous les 28 jours. Puis, traitement de maintenance par temozolomide en monothérapie (administration de de J1 à J5, tous les 28 jours) pendant 8 cycles.  Evaluation par IRM avec gadolinium, tous les deux cycles.	Après 2 cycles de CT d'induction	
			Réponse complète	5 patients.
			Réponse partielle	2 patients
			Médiane de survie	8 mois (écart : 3 à 12 mois)
			Durée médiane de réponse	6 mois (écart : 3 à 12 mois)
			Chez les patients ayant reçu temozolomide > 150 mg/m <sup>2</sup> /jour de J1 à J5	- Leucopénie et thrombocytopenie grade 2 chez 2 patients.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Shah GD, Yahalom J, Correa DD, Lai RK, Raizer JJ, Schiff D, LaRocca R, Grant B, DeAngelis LM, Abrey LE. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Oct 20;25(30):4730-5.
2. Enting RH, Demopoulos A, DeAngelis LM, Abrey LE. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. Neurology. 2004 Sep 14;63(5):901-3.

3. Wong ET, Tishler R, Barron L, Wu JK. Immunochemotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system lymphomas. *Cancer*. 2004 Jul 1;101(1):139-45.



## EXPERTS AYANT PARTICIPÉ À CES TRAVAUX

### Groupe consultatif d'experts

Luc BAUCHET, Neuro-chirurgien, Montpellier  
François BERGER, Neuro-oncologue, Grenoble  
Jean-Yves DELATTRE, Neuro-oncologue, Paris  
Françoise GRUDE, Pharmacien, Angers  
Jean-Sébastien GUILLAMO, Neuro-oncologue,  
Caen

Michel MARTY, Oncologue, Paris  
Christian RICHE, Pharmacologue, Brest  
Jean-François TOURNAMILLE, pharmacien, Tours

### Experts ayant participé à la relecture

Alexandra BENOUAICH-AMIEL, Neurologue,  
Toulouse  
Bruno CHAUFFERT, Neuro-oncologue, Dijon  
Olivier CHINOT, neuro-oncologue, Marseille  
Danielle PREBAY, pharmacien, Strasbourg  
Valérie RIGAU, anatomo-pathologiste,  
Montpellier

Khe HOANG -XUAN, neuro-oncologue, Paris  
Isabelle MADELAINE-CHAMBRIN, pharmacien,  
Paris  
Stéphane PEDEBOSCO, pharmacien, Bordeaux  
Carole SOUSSAIN, onco-hématologue, Saint-  
Cloud  
Luc TAILLANDIER, neurologue, Nancy

AFSSAPS : Le *GTOH* (Groupe de Travail en Onco-Hématologie) du 27 mai 2011 présidé par Laurent Mignot, le *Comité de Qualification* du 21 juin 2011 présidé par Christian Riché et la *Commission d'AMM* du 7 juillet 2011 présidée par Daniel Vittecoq n'ont pas émis de veto.

Pilotage Afssaps : Nathalie Dumarcet, Médecin ; Muriel Uzzan, Pharmacien ; Alexandre Moreau, Pharmacien.

HAS : La Commission de Transparence du 6 juillet 2011 présidée par Gilles Bouvenot a examiné ce document et n'a pas émis d'objection à sa publication.

### Pilotage Institut National du Cancer

Natalie Hoog-Labouret, Médecin, responsable du Département Médicaments ;  
Gisèle Do Outeiro, Médecin, chef de projet et Benoît Murlat, Pharmacien, chef de projet.