



RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE HORS GHS

PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES HORS GHS

CANCERS UROLOGIQUES ET GENITAUX DE L'HOMME

DATE DE PUBLICATION : Mars 2012

SOMMAIRE

PRÉAMBULE.....	3
SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX	5
DE LA LISTE « hors-GHS » DANS LES CANCERS UROLOGIQUES ET GENITAUX DE L'HOMME	5
▶ ALIMTA® - pemetrexed	6
▶ AVASTIN® - bevacizumab	9
▶ PROLEUKIN® - aldesleukine	10
▶ TORISEL® - temsirolimus.....	12
ANNEXE.....	13
SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNÉES NE PERMET PAS L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE.....	13
ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 23/6/2010	13
▶ AVASTIN® - bevacizumab (CANCERS UROLOGIQUES ET GENITAUX DE L'HOMME)	14
Experts et groupes de travail ayant participé à ces travaux	15

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)
- Situations non acceptables : 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 **23 juin 2010**. Cette classification est sujette à réévaluation en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques. En tout état de cause, les protocoles thérapeutiques temporaires sont établis pour une durée maximale de 4 ans, et feront l'objet de réévaluations à intervalles réguliers.

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

Forme de présentation

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

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

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

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

De façon pratique, il est donc nécessaire :

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

NOTA :

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

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

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

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

**MODIFICATIONS APPORTÉES AUX PROTOCOLES THERAPEUTIQUES TEMPORAIRES
DEPUIS LA VERSION DE JUILLET 2009**

- Pas de PTT rédigé.

**SYNTHESE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX
DE LA LISTE « HORS-GHS »
DANS LES CANCERS UROLOGIQUES ET GENITAUX DE L'HOMME**

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

CANCERS UROLOGIQUES ET GENITAUX DE L'HOMME	AMM	PTT	SNA
▶ ALIMTA® - Pemetrexed			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancers urothéliaux avancés ou métastatiques. 			X
▶ AVASTIN® - Bevacizumab			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Avastin® en association à l'interféron alpha-2a est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique. 	X		
▶ PROLEUKIN® - Aldesleukine			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique. Il existe des facteurs de risques associés à une diminution du taux de réponse et de la médiane de survie : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Un score d'état général ≥ 1, d'après l'échelle de l'ECOG*, ▪ Des métastases dans plus d'un organe, ▪ Un délai de moins de 24 mois entre le diagnostic initial de la tumeur primitive et la date d'évaluation du patient en vue d'un traitement par Proleukin. <p>(*) Score d'état général de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) : 0 = activité normale ; 1 = maladie symptomatique chez un patient ambulatoire ; 2 = malade alité moins de 50 % du temps ; 3 = malade alité plus de 50 % du temps.</p> <p>Le taux de réponse et la médiane de survie diminuent en fonction du nombre de facteurs de risque. Les malades présentant les 3 facteurs de risques ne doivent pas être traités par Proleukin.</p>	X		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancer du rein en adjuvant. 			X
▶ TORISEL® - Temsirolimus			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Torisel® est indiqué en traitement de 1ère intention du carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins trois des six facteurs de risque pronostique. 	X		

▶ ALIMTA® - PEMETREXED

Dénomination commune internationale	PEMETREXED
Nom commercial	ALIMTA®
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	LILLY FRANCE
Présentation	Poudre pour perfusion 100 et 500 mg
Date de publication	Novembre 2010

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Aucune indication réglementairement admise dans les cancers urologiques et génitaux de l'homme.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancers urothéliaux avancés ou métastatiques.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancers urothéliaux avancés ou métastatiques

Dans des études de phase II, l'activité du pemetrexed en association avec la gemcitabine en 1^{ère} ligne est limitée [1,3]. Cette association induit une myélosuppression significative et des décès liés à l'administration de ce traitement.

De plus, dans des essais de phase II en monothérapie en 2^{ème} ligne, l'activité est également limitée avec une toxicité non négligeable [2, 4].

L'utilisation du pemetrexed en monothérapie ou en association dans les cancers urothéliaux est donc considérée comme non acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat
Dreicer 2008 [1]	Phase II Association : Pemetrexed + gemcitabine 1 ^{ère} ligne Cancers urothéliaux N= 46	500 mg/m ² (J1 : pemetrexed) 1 000 mg/m ² (J1, J8 : gemcitabine) Toutes les 3 semaines Max : 6 cycles	Réponse complète	2 patients
			Réponse partielle	12 patients
			Réponse globale	31.8 %
			Temps médian de progression maladie	5.8 mois
			Survie médiane globale	13.4 mois
			Neutropénie grade ≥ 3	75 %
			Décès lié au traitement	2 patients
			Neutropénie fébrile	11 %
Galsky 2007 [2]	Phase II Monothérapie 2 ^{ème} ligne Carcinome métastatique urothélial N= 13	500 mg/m ² Toutes les 3 semaines	Réponse globale	8 %
			Neutropénie fébrile	2 patients
Von der Maase 2006 [3]	Phase II Association : pemetrexed + gemcitabine 1 ^{ère} ligne Carcinome métastatique ou avancé de l'urothélium N= 64	500 mg/m ² (J8 : pemetrexed) 1 250 mg/m ² (J1, J8 : gemcitabine) Toutes les 3 semaines	Réponse globale	20 %
			Réponse complète	3 patients
			Réponse partielle	10 patients
			Durée médiane de réponse	11.2 mois
			Survie globale médiane	10.3 mois
			Anémie	19 %
			Thrombocytopénie	9 %
			Neutropénie	38 %
			Neutropénie fébrile	17 %
			Décès lié à la toxicité (sepsis neutropénique)	1 patient
Sweeney 2006 [4]	Phase II Monothérapie 2 ^{ème} ligne Cancer métastatique ou avancé de l'urothélium N= 47	500 mg/m ² Toutes les 3 semaines	Réponse globale	27.7 %
			Réponse complète	6.4 %
			Réponse partielle	21.3 %
			Temps médian de progression maladie	2.9 mois
			Survie globale médiane	9.6 mois
			Durée médiane de réponse	5 mois
			Thrombocytopénie grade 3-4	8.5 %
			Neutropénie grade 3-4	8.6 %
			Anémie grade 3-4	4.2 %

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Dreicer R et al. Phase 2 trial of pemetrexed disodium and gemcitabine in advanced urothelial cancer \(E4802\) : a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer, 2008 Jun 15;112\(12\):2671-5](#)
2. [Galsky MD et al. Phase II trial of pemetrexed as second-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. Invest New Drugs. 2007 Jun;25\(3\):265-70. Epub 2006 Dec 5](#)
3. [Von der Maase H et al. A phase II trial of pemetrexed plus gemcitabine in locally advanced and/or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. Ann. Oncol. 2006 Oct;17\(10\):1533-8. Epub 2006 Jul 27](#)
4. [Sweeney CJ et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. J Clin Oncol. 2006 Jul 20;24\(21\):3451-7](#)

▶ AVASTIN® - BEVACIZUMAB	
Dénomination commune internationale	BEVACIZUMAB
Nom commercial	AVASTIN®
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	ROCHE
Présentation	Solution à diluer pour perfusion 25 mg/mL, flacon 100 mg et 400 mg
Date de publication	Novembre 2010

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Avastin® en association à l'interféron alpha-2a est indiqué en traitement de 1ère ligne chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ PROLEUKIN® - ALDESLEUKINE	
Dénomination commune internationale	ALDESLEUKINE
Nom commercial	PROLEUKIN®
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	NOVARTIS PHARMA SAS
Présentation	Poudre pour sol. inj. 18 millions UI
Date de publication	Novembre 2010

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique.

Il existe des facteurs de risque associés à une diminution du taux de réponse et de la médiane de survie :

- Un score d'état général ≥ 1 , d'après l'échelle de l'ECOG*,
- Des métastases dans plus d'un organe,
- Un délai de moins de 24 mois entre le diagnostic initial de la tumeur primitive et la date d'évaluation du patient en vue d'un traitement par Proleukin.

(*) Score d'état général de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) : 0 = activité normale ; 1 = maladie symptomatique chez un patient ambulatoire ; 2 = malade alité moins de 50 % du temps ; 3 = malade alité plus de 50 % du temps.

Le taux de réponse et la médiane de survie diminuent en fonction du nombre de facteurs de risque. Les malades présentant les trois facteurs de risques ne doivent pas être traités par Proleukin.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Adénocarcinome rénal en adjuvant.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Adénocarcinome rénal en adjuvant

Dans une étude de phase III randomisée portant sur 69 patients [1] et comparant l'interleukine 2 à l'observation, l'inclusion des patients a été stoppée précocement car les données sur le critère de jugement principal (amélioration de la survie sans maladie à 2 ans) n'étaient pas matures.

De plus, 16 des patients recevant de l'interleukine 2 (n= 21) ont eu une rechute, comparativement aux 15 patients du groupe observation (n= 23) (p= 0.73). Enfin, le nombre de décès est de 3 et 5 patients pour le groupe interleukine 2 et observation (p= 0.38), respectivement.

Cette situation est donc non acceptable.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Clark JI, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma : a cytokine working group randomized trial. J Clin Oncol. 2003 Aug15;21\(16\):3133-40.](#)

▶ TORISEL® - TEMSIROLIMUS

Dénomination commune internationale	TEMSIROLIMUS
Nom commercial	TORISEL®
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	PFIZER
Présentation	Solution à diluer 25 mg/ML et diluant pour solution pour perf.
Date de publication	Novembre 2010

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Torisel est indiqué en traitement de 1^{ère} intention du carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins trois des six facteurs de risque pronostique.

■ 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 23/6/2010

Adénocarcinome prostatique avancé ou métastatique résistant à la castration*

Dans une étude de phase II [1], l'association bevacizumab/docetaxel a montré une activité en 2^{ème} ligne chez des patients prétraités.

Dans une étude de phase III randomisée [2], l'ajout de bevacizumab à une association docetaxel/prednisone n'augmente pas significativement la survie globale. De plus, l'appartition d'événements indésirables et de décès liés au traitement est supérieur dans le bras bevacizumab. Cette association semble avoir un bénéfice limité pour lequel les données ne permettent pas de conclure sur le rapport bénéfice/risque.

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat		
Di Lorenzo 2008 [1]	Cancer de la prostate hormono-résistant* Phase II Association Bevacizumab + Docetaxel 2 ^{ème} ligne après docetaxel N= 20	10 mg/kg (bevacizumab) 60 mg/m ² (docetaxel) Toutes les 3 semaines	PSA réponse majeure	55 %		
			Réponse objective	37.5 %		
Kelly Abstract ASCO 2010 [2]	Phase III Randomisée Cancer de la prostate résistant à la castration En association Docetaxel + Prednisone (n= 526) vs. DP + bevacizumab (n= 524) N= 1050	Docetaxel : 75 mg/m ² Prednisone : 5 mg Bevacizumab : 15 mg/kg		DP + B	DP	p
			Survie globale médiane	22.6 mois	21.5 mois	0.181
			Survie sans progression médiane	9.9 mois	7.5 mois	< 0.0001
			Diminution PSA ≥ 50%	69.5%	57.9%	0.0002
			Taux de réponse	53.2%	42.1%	0.0113
			Evènements indésirables grade 3	74.8%	55.3%	< 0.001
Décès lié au traitement	4.4%	1.1%	0.0014			

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Di Lorenzo G et al. Combination of Bevacizumab and Docetaxel in Docetaxel-Pretreated Hormone-Refractory Prostate Cancer : A phase 2 study. Euro Urol. 2008 Feb 5.](#)
2. Kelly W.K., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel, prednisone, and placebo with docetaxel, prednisone, and bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Survival results of CALGB 90401. J Clin Oncol 28:18s, 2010 (suppl; abstr LBA4511)

* Hormono-résistant.

EXPERTS ET GROUPES DE TRAVAIL AYANT PARTICIPÉ À CES TRAVAUX

Groupe Médico-Pharmaceutique

Groupe de Travail « Urologie » :

Stéphane CULINE, coordonateur du groupe de travail « Urologie », Oncologue médical, Créteil

Samuel LIMAT, Pharmacien, Besançon

Claude LINASSIER, Oncologue médical, Tours

Pierre MONGIAT-ARTUS, Urologue, Paris

Catherine MONTAGNIER-PETRISSANS,

Pharmacien, Paris

Christian RICHE, responsable

« pharmacovigilance », Pharmacologue, Brest

Xavier ARMOIRY, Pharmacien, Lyon

David ASSOULINE, Oncologue médical, Grenoble

Alain ASTIER, Pharmacologue, Créteil

Dominique BREILH, Pharmacien, Bordeaux

Thierry CONROY, Oncologue, Vandoeuvre-les-Nancy

David COEFFIC, Oncologue médical, Grenoble

Fabienne DIVANON, Pharmacien, Caen

Jean-Yves DOUILLARD, Oncologue médical, Nantes

Pierre FUMOLEAU, Oncologue médical, Dijon

Jean GENEVE, Oncologue médical, Paris

Marie-Caroline HUSSON, Pharmacien, Le Kremlin- Bicêtre

Norbert IFRAH, Onco-hématologue, Angers

Dominique JAUBERT, Oncologue médical, Bordeaux

Isabelle MADELEINE-CHAMBRIN, Pharmacien, Paris

Michel MARTY, Oncologue médical, Paris

Aline MOUSNIER, Pharmacien, Nice

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

Marie-Christine WORONOFF-LEMSI, Pharmacien, Besançon

Comité de Lecture

Gérard BENOIT, Urologue et Oncologue médical, Kremlin-Bicêtre

Olivier CUSSENOT, Chirurgien urologue et Oncologue médical, Paris

Jean-Pierre DROZ, Oncologue médical, Lyon

Gwenaëlle GRAVIS MESCAM, Oncologue médical, Marseille

Nadine HOUEDE, Oncologue médical, Bordeaux

AFSSAPS : Le *GTOH* du 1^{er} octobre 2010 (Groupe de Travail en Onco-Hématologie) présidé par Laurent Mignot, le *Comité de Qualification* du 13 octobre 2010 présidé par Christian Riché et la *Commission d'AMM* du 4 novembre 2010 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 3 novembre 2010 présidée par le Pr. Gilles Bouvenot a examiné ce document et n'a pas émis d'objection à sa publication.

Pilotage Institut National du Cancer

Reponsable du Département Médicaments : Natalie Hoog-Labouret, Médecin

Chargés de Mission Médicaments : Gisèle Do Outeiro, Médecin et Benoît Murlat, Pharmacien.