



RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE HORS GHS

PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES HORS GHS

CANCERS BRONCHIQUES ET MESOTHELIOMES PLEURAUX MALINS

DATE DE PUBLICATION : MARS 2012

SOMMAIRE

PRÉAMBULE	3
SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX DE LA LISTE « HORS-GHS » DANS LES CANCERS BRONCHIQUES ET MÉSOTÉLIOMES PLEURAUX MALINS	6
ALIMTA® - pemetrexed	8
AVASTIN® - bevacizumab	11
HYCAMTIN® INJECTABLE ET VOIE ORALE- topotecan	13
PHOTOFRIN® - PORFIMER SODIUM	14
SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNÉES NE PERMET PAS L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE	15
ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 16 avril 2010	15
ALIMTA® - pemetrexed	16
AVASTIN® - bevacizumab	17
ERBITUX® - cetuximab	18
HYCAMTIN® INJECTABLE - topotecan	19
TOMUDEX® - raltitrexed	20
Experts et groupes de travail ayant participé à ces travaux	21

PRÉAMBULE

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

Ce référentiel s'inscrit dans le cadre du bon usage des médicaments de la liste des produits financés en sus des groupements homogènes de séjour à l'hôpital (liste hors GHS), tel que défini par le décret n°2005-1023 du 24 août 2005 modifié par le décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008, relatif au « contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations, mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale ».

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

Pour chaque médicament, trois catégories de situations sont identifiées :

- Autorisation de mise sur le marché (AMM)
- Situation temporairement acceptable : protocole thérapeutique temporaire (PTT)
- Situation non acceptable : rapport bénéfice/risque défavorable

La classification en situations temporairement acceptables et non acceptables est basée sur l'analyse des données cliniques disponibles à la date du 16 avril 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 situation temporairement acceptable, le patient devra être informé du cadre hors-AMM, sous la responsabilité du médecin prescripteur qui appuie sa décision thérapeutique sur un protocole reposant sur un consensus national provisoire, compte tenu de l'état des connaissances scientifiques.

Forme de présentation :

Pour chaque association, les situations relevant des trois catégories sont présentées de façon synthétique dans une 1ère page.

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

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

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

De façon pratique, il est donc nécessaire :

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

Nota :

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

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

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

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

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

Généralités :

• Les situations cliniques identifiées ont été les suivantes :

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

MODIFICATIONS APPORTÉES SUR LES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES TEMPORAIRES DEPUIS LA VERSION D'AVRIL 2009

Trois nouveaux PTT rédigés :

GEMZAR® ET GENERIQUES - gemcitabine

- Cancers bronchiques non à petites cellules localement avancé ou métastatique, en 1ère ligne, en association à carboplatine, en cas de contre-indication documentée à cisplatine
- Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en 1ère ligne, en association à paclitaxel en cas de contre-indication documentée aux sels de platine
- Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résécable ou métastatique en 1ère ligne de chimiothérapie en association à docetaxel, en cas de contre-indication documentée aux sels de platine.

En raison de la radiation au 1er mars 2011 de la liste en sus de la molécule gemcitabine, les PTT définis pour GEMZAR® et génériques - gemcitabine sont supprimés.

En raison de la radiation au 1^{er} mars 2012 de la liste en sus de la molécule docetaxel, les PTT définis pour TAXOTERE® et génériques - docetaxel sont supprimés.

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

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

CANCERS BRONCHIQUES ET MÉSOTHELIOMES PLEURAUX MALINS	AMM	PTT	SNA
▶ ALIMTA® - PEMETREXED			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ALIMTA®, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en 1ère ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. 	X		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ALIMTA® est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé 	X		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ALIMTA® est indiqué en monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. 	X		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ALIMTA®, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résecable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure. 	X		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mésothéliome pleural malin non résecable chez des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure, en association à carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine. 		X	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancer bronchique à petites cellules 			X
▶ AVASTIN® - BEVACIZUMAB			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ AVASTIN®, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de 1ère ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. 	X		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) dans les formes épidermoïdes ou à potentiel hémorragique important. 			X
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancer bronchique à petites cellules (CBPC). 			X

▶ HYCANTIN® INJECTABLE - TOPOTECAN			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute lorsque la réintroduction de la 1ère ligne de traitement n'est pas appropriée. 	X		
▶ PHOTOFRIN® - PORFIMER SODIUM			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules. 	X		

▶ ALIMTA® - PEMETREXED	
Nom commercial	ALIMTA®
Dénomination commune internationale	PEMETREXED
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	LILLY FRANCE
Présentation	Pdr. Inj. 100 mg et 500 mg
Publication	Décembre 2011

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

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

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

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

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancer bronchique à petites cellules.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

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

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

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

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

Cet essai rapporte des résultats assez comparables par rapport à ceux observés chez des patients traités par l'association pemetrexed-cisplatine que ce soit en termes d'efficacité (médiane de survie de 12,1 mois et survie sans progression de 5.7 mois pour pemetrexed-cisplatine) ou de tolérance.

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

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

Une autre étude de phase II, de Ceresoli et al, publiée en 2006 et portant sur 102 patients atteints de mésothéliome pleural malin, a évalué l'efficacité du pemetrexed associé au carboplatine en 1^{ère} ligne de chimiothérapie [5]. Une réponse objective a été observée chez 19 patients, avec 2 réponses complètes et 17 réponses partielles ; le taux de réponse a été de 18,6 % (IC 95 % : 55,6 à 74,8 %).

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

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

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancer bronchique à petites cellules

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

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

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

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

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Del Conte G, Ceribelli A, Bearz A, Morenghi E, Cavina R, Marangolo M, Parra HJ, Santoro A. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2006 Mar 20;24\(9\):1443-8.](#)
2. [Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2003 Jul 15;21\(14\):2636-44.](#)
3. [Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, Eberhardt W, Paz-Ares L, Sundstrom S, Liu Y, Ripoche V, Blatter J, Visseren-Grul CM, Manegold C. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. J Thorac Oncol. 2008 Jul;3\(7\):756-63.](#)
4. [Castagneto B, Botta M, Aitini E, Spigno F, Degiovanni D, Alabiso O, Serra M, Muzio A, Carbone R, Buosi R, Galbusera V, Piccolini E, Giaretto L, Rebella L, Mencoboni M. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma \(MPM\). Ann Oncol. 2008 Feb;19\(2\):370-3. Epub 2007 Dec 20.](#)
5. Hanna N, Bunn PA, Jr., Langer C, Einhorn L, Guthrie T, Jr., Beck T et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2006 May 1;24(13):2038-43.
6. [Jett JR, Bernath AM, Foster NR, Molina JR et al.: Phase II trial of pemetrexed \(P\) and carboplatin © in previously untreated extensive stage disease small cell lung cancer \(ED-SCLC\): A NCCTG Study. 2008 ASCO Annual Meeting J Clin Oncol 26: 2008 \(May 20 Suppl; abst 8066\)](#)
7. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, Konduri K, Reck M, Szczesna A et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with extensive-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009 October 1;27(28):4787-92.

▶ AVASTIN® - BEVACIZUMAB	
Nom commercial	AVASTIN®
Dénomination commune internationale	BEVACIZUMAB
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	ROCHE
Présentation	Solution à diluer pour perfusion, 25 mg/ml, fl 4ml et 16 ml
Publication	Juillet 2010

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

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

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

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

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

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

L'étude de phase II randomisée, de Johnson et al, de 2004 [3] a comparé l'association bevacizumab + carboplatine + paclitaxel *versus* carboplatine + paclitaxel chez 99 patients atteints de CBNPC avancé : 32 patients ont reçu 7,5 mg/kg de bevacizumab et 35 patients ont reçu 15 mg/kg de bevacizumab associé dans les 2 cas à carboplatine AUC = 6 + paclitaxel 200 mg/m² toutes les 3 semaines ; 32 patients ont reçu l'association carboplatine + paclitaxel sans bevacizumab.

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

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

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

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

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

Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)

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

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006 Dec 14; 355\(24\):2542-50. Erratum in: N Engl J Med. 2007 Jan 18; 356\(3\):318.](#)
2. Reck M, von PJ, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVALI). Ann Oncol 2010 February 11.
3. [Johnson DH et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004 ; 22 \(11\) : 2184-91.](#)
4. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Avastin>

▶ HYCAMTIN® INJECTABLE ET VOIE ORALE- TOPOTECAN	
Nom commercial	HYCAMTIN®
Dénomination commune internationale	TOPOTECAN
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	GLAXOSMITHKLINE
Présentation	Poudre à diluer pour perfusion, 1 mg et 4 mg Gélules - voie orale : 0,25 mg et 1 mg
Publication	Juillet 2010

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

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

■ 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	Poudre pour solution injectable, 15 mg et 75 mg.
Publication	Juillet 2010

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

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

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

ANNEXE

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

ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 16 AVRIL 2010

Cancer bronchique non à petites cellules en association avec carboplatine

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

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

Dans une étude de phase III (Gronberg et al, 2009), incluant 446 patients comparant l'association pemetrexed-carboplatine à gemcitabine-carboplatine ayant comme critère de jugement principal la qualité de vie, il n'a pas été démontré de différence significative entre ces 2 régimes en termes de qualité de vie (p=0.72), nausées/vomissements (p=0.55), fatigue (p=0.55), ou dyspnée (p=0.48).

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

Mésothéliome pleural malin, en monothérapie

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

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

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

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG, Price A et al.: Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial. Clin Cancer Res. 2005, Jan 15; 11 \(2 Pt1\):690-6](#)
2. [Zinner RG, Fossella FV, Gladish GW, Glisson BS, Blumenschein GR Jr, Papadimitrakopoulou VA, Pisters KM, Kim ES, Oh YW, Peebles BO, Ye Z, Curiel RE, Obasaju CK, Hong WK, Herbst RS. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in the first-line treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. Cancer. 2005 Dec 1;104\(11\):2449-56](#)
3. Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O, Amundsen T, Brunsvig PF, Hjelde HH et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009 July 1;27(19):3217-24.
4. [Taylor P, Castagneto B, Dark G, Marangolo M, Scagliotti GV, van Klaveren RJ, Labianca R, Serke M, Schuette W, van Meerbeeck JP, Heigener D, Liu Y, Adachi S, Blatter J, von Pawel J. Single-agent pemetrexed for chemo-naïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access Program. J Thorac Oncol. 2008 Jul;3\(7\):764-71.](#)

▶ AVASTIN® - BEVACIZUMAB

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

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

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

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

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

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

▶ ERBITUX® - CETUXIMAB

Cancer bronchique non à petites cellules, avancé ou métastatique, en traitement de 1^{ère} ligne, en association à une chimiothérapie à base de platine, chez les patients avec une surexpression du récepteur à l'EGF prouvée par immuno-histochimie.

Plusieurs essais publiés [1 à 7] de phase II et de phase III, ont évalué le cetuximab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, en 1^{ère} ligne de chimiothérapie de cancers bronchiques non à petites cellules avancés ou métastatiques, chez des patients ayant un statut EGFR positif.

Les résultats de ces différents essais montrent un bénéfice modeste en termes de survie globale et survie sans progression, ainsi que des toxicités non négligeables, bien que connues et maîtrisables.

Les données publiées actuellement disponibles ne permettent pas d'évaluer de façon pertinente le rapport bénéfice-risque de l'utilisation du cetuximab en traitement de 1^{ère} ligne, en association à une chimiothérapie à bas de platine, chez les patients avec une surexpression du récepteur à l'EGF prouvée par immuno-histochimie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von PJ, Krzakowski M, Ramlau R et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009 May 2;373(9674):1525-31.
2. [Rosell R, Robinet G, Szczesna A et al.: Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2008 Feb;19\(2\):362-9. Epub 2007 Oct 17](#)
3. [Butts CA, Bodkin D, Middleman EL et al.: Randomized phase II study of gemcitabine plus cisplatin or carboplatin \[corrected\], with or without cetuximab, as first-line therapy for patients with advanced or metastatic non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007, Dec 20;25\(36\):5777-84 Erratum in *J Clin Oncol*. 2008 Jul 1;26\(19\):3295](#)
4. [Robert F, Blumenschein G, Herbst RS, Fossella FV, Tseng J, Saleh MN, Needle M. Phase I/IIa study of cetuximab with gemcitabine plus carboplatin in patients with chemotherapy-naive advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23\(36\):9089-96.](#)
5. Belani CP, Schreeder MT, Steis RG, Guidice RA, Marsland TA, Butler EH et al. Cetuximab in combination with carboplatin and docetaxel for patients with metastatic or advanced-stage nonsmall cell lung cancer: a multicenter phase 2 study. *Cancer* 2008 November 1;113(9):2512-7.
6. Borghaei H, Langer CJ, Millenson M, Ruth KJ, Litwin S, Tuttle H et al. Phase II study of paclitaxel, carboplatin, and cetuximab as first line treatment, for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results of OPN-017. *J Thorac Oncol* 2008 November;3(11):1286-92.
7. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, McCleod M, Heim WJ, Hermann RC et al. Cetuximab and First-Line Taxane/Carboplatin Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of the Randomized Multicenter Phase III Trial BMS099. *J Clin Oncol* 2010 February 20;28(6):911-7.

► HYCANTIN® INJECTABLE - TOPOTECAN

Cancer bronchique à petites cellules en 1^{ère} ligne

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

Cancer bronchique non à petites cellules

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

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

Cancer bronchique à petites cellules

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

Mésothéliome pleural malin après chimiothérapies antérieures et en association à oxaliplatine

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

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

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

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

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

EXPERTS ET GROUPES DE TRAVAIL AYANT PARTICIPÉ À CES TRAVAUX

Groupe Médico-Pharmaceutique

Groupe de Travail « Poumon » :

Xavier ARMOIRY, coordinateur du sous-groupe de travail « poumon », Pharmacien, Bron
Jean-Yves DOUILLARD, Oncologue médical, Nantes
Marie-Caroline HUSSON, Pharmacien, Paris
Christian RICHE, responsable « pharmacovigilance », Pharmacologue, Brest

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

Norbert IFRAH, Onco-hématologue, Angers
Dominique JAUBERT, Oncologue médical, Bordeaux
Claude LINASSIER, Onco-hématologue, Tours
Samuel LIMAT, Pharmacien, Besançon
Isabelle MADELAINE-CHAMBRIN, Pharmacien, Paris
Michel MARTY, Oncologue médical, Paris
Pierre MONGIAT-ARTUS, Urologue, Paris
Catherine MONTAGNIER-PETRISSANS, Pharmacien, Paris
Aline MOUSNIER, Pharmacien, Nice
Catherine OLLIVIER, Pharmacien, Caen
Muriel PAUL, Pharmacien, Créteil
Frédéric PINGUET, Pharmacien, Montpellier
Christine PIVOT, Pharmacien, Lyon
Eric PUJADE-LAURAIN, oncologue médical, Paris
Marie-Claude SAUX, Pharmacien, Pessac
Jean-François TOURNAMILLE, Pharmacien, Tours
Marie-Christine WORONOFF, Pharmacien, Besançon

Comité de Lecture

Céline BOUGLE, Pharmacien, Caen
Christos CHOUAID, Pneumologue, Paris
Bruno COUDERT, Oncologue médical, Dijon
Françoise GRUDE, Pharmacien, Angers
Maurice PEROL, Pneumologue, Lyon

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

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

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

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

Pilotage Institut National du Cancer

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