



RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE HORS GHS

PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES HORS GHS

CARCINOMES EPIDERMOIDES DE LA TÊTE ET DU COU

DATE DE PUBLICATION : Mars 2012



SOMMAIRE

PRÉAMBULE	3
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX PROTOCOLES THERAPEUTIQUES TEMPORAIRES DEPUIS LA VERSION DE JUILLET 2009	4
SYNTHESE DE L'ÉVALUATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX DE LA LISTE « HORS-GHS » DANS LES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES DE LA TÊTE ET DU COU	5
ERBITUX® - Cetuximab	6
ANNEXE	7
SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNÉES NE PERMET PAS L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE	7
ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 16 JUIN 2010	7
ALIMTA® - Pemetrexed	8
AVASTIN® - Bevacizumab	12
CAELYX® - Chlorhydrate de doxorubicine liposomale pegylée	17
ERBITUX® - Cetuximab	21
TOMUDEX® - Raltitrexed	32
Experts et groupes de travail ayant participé à ces travaux	37

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 situation temporairement acceptables et non acceptables est basée sur l'analyse des données cliniques disponibles à la date du 16 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 situation 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 association, les situations relevant des trois catégories sont présentées de façon synthétique dans une première page.

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

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

Le décret « bon usage » définit les conditions dans lesquelles le médecin peut prescrire, par exception, dans une situation clinique non couverte par le référentiel, tout en bénéficiant d'une prise en charge du médicament : « à défaut et **par exception**, lorsque le prescripteur ne se

conforme pas aux dispositions précédentes, il porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à prescrire, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture ».

De façon pratique, il est donc nécessaire :

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

Nota :

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 carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, ne sont pas mentionnées dans ce référentiel.

Précisions concernant le Référentiel de Bon Usage des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou :

Les situations cliniques identifiées ont été les suivantes :

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou au stade localement avancés opérables ou inopérables :
 - chimiothérapie d'induction
 - radiochimiothérapie concomitante
- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute locorégionale et/ou métastatiques.

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

- Pas de nouveau PTT rédigé.

▶ ERBITUX® - CETUXIMAB

Nom commercial	ERBITUX®
Dénomination commune internationale	CETUXIMAB
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	MERCK SERONO
Présentation	5 mg/ml, solution pour perfusion
Date de publication	Novembre 2010

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Erbitux® est indiqué dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou :
 - en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée,
 - en association avec la chimiothérapie à base de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique.

■ 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 JUIN 2010

Chimiothérapie d'induction

- Chimiothérapie d'induction, en association à la gemcitabine, avant radiochimiothérapie concomitante chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, en rechute, traités au préalable par radiochimiothérapie concomitante

Un essai publié de phase II, rapporté dans un abstract (ASCO 2008) [1], a évalué un traitement comprenant l'association gemcitabine-pemetrexed (chimiothérapie d'induction) chez des patients ayant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en rechute (patients ayant eu une radiochimiothérapie antérieure) et avant une radiochimiothérapie concomitante par pemetrexed-carboplatine.

Cet essai, qui a inclus 35 patients, n'a pas comparé l'association gemcitabine-pemetrexed à un traitement de contrôle. Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour évaluer de façon pertinente le rapport bénéfices-risques dans cette situation.

Radiochimiothérapie concomitante

- Radiochimiothérapie concomitante (après chimiothérapie d'induction), en association avec carboplatine, chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, en rechute, traités au préalable par radiochimiothérapie concomitante

Un essai de phase II publié sous forme d'abstract (ASCO 2008) [2], a évalué un traitement par radiochimiothérapie avec l'association pemetrexed-carboplatine chez des patients ayant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en situation de rechute ou métastatique et ayant une radiochimiothérapie antérieure, après une chimiothérapie d'induction par pemetrexed-gemcitabine.

Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour évaluer de façon pertinente le rapport bénéfices-risques dans cette situation.

Chimiothérapie des carcinomes localement avancés et /ou métastatique, en rechute

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en 1^{ère} ligne de chimiothérapie en situation de rechute, en association au bevacizumab

Seuls deux essais de phases II [2-3], ayant fait l'objet d'abstracts récents, ont été retrouvés sur l'utilisation du pemetrexed en association au bevacizumab, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute chez des patients non pré-traités par chimiothérapie en situation de rechute, éventuellement pré-traités avec une ligne de chimiothérapie antérieure au moins 6 mois auparavant, en traitement curatif et n'ayant pas comporté de pemetrexed ni de bevacizumab.

Ces essais, qui ont inclus respectivement 25 et 14 patients, dont 22 patients et 11 patients évaluable pour la réponse, ont retrouvé des taux de réponse globale de 36 % et 45 %. Les résultats ont également montré des toxicités à type d'hémorragie grade 3 dans les deux études, ainsi que deux décès dans la première étude.

Les données actuellement disponibles sur l'association pemetrexed-bevacizumab ne permettent pas d'établir le rapport bénéfices-risques.

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés ou métastatiques, en rechute, en monothérapie

Un seul essai de phase II publié [1], incluant 35 patients, a été retrouvé sur l'utilisation du pemetrexed en monothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés ou métastatiques, en rechute.

Il s'agit d'un essai non comparatif, qui, pour 33 patients évaluable pour la réponse, a retrouvé un taux de réponse objective de 26,5 %. Des toxicités hématologiques à type de neutropénie ont été rapportées avec 68,6 % de neutropénie grade 3-4, dont 11,4 % de neutropénie fébrile et 34,6 % d'anémie grade 3-4.

Les données actuellement disponibles sur l'usage du pemetrexed en monothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en situation de rechute, ne permettent pas une évaluation satisfaisante du rapport bénéfices-risques.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
VILLAFLOR ASCO 2008 [1]	Phase II n= 35 Cancer de la tête et du cou, en rechute, chez des patients traités au préalable par radio-chimiothérapie concomitante	Chimiothérapie initiale d'induction par gemcitabine 1500 mg/m ² + pemetrexed à J1 et J14, tous les 28 jours. Puis résection chirurgicale éventuelle. Puis radiochimiothérapie concomitante avec : - carboplatine AUC5 + pemetrexed 500 mg/m ² à J1, J22 et J43 et radiothérapie fractionnée à 1,8 à 2 Gy/j (total : 63 à 70 Gy).	Réponse suivant la chimiothérapie d'induction (gemcitabine + pemetrexed) : - Progression de la maladie chez 9 patients. - Réponse partielle chez 11 patients. - Stabilisation de la maladie chez 10 patients. Résection chirurgicale chez 20 patients sur 35. Parmi ceux-ci : 4 patients en vie sans maladie mise en évidence, et 3 patients en vie avec maladie résiduelle. Réponse radiologique après la radiochimiothérapie concomitante : - réponse complète chez 5 patients - 6 patients sans maladie mise en évidence (résection tumorale). - 1 réponse partielle. - Progression de la maladie chez 5	Toxicité aiguë grade 3-4 : - mucites : 11 cas - hémorragie carotidienne : 3 cas (moins de 90 jours après radio chimiothérapie) - sepsis : 2 cas - infections : 2 cas - pancytopénie ou thrombopénie : 2 cas. - 1 arrêt cardiaque - 1 suicide - 1 insuffisance rénale aiguë - 1 détresse respiratoire

			<p>patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18 patients non évaluable en raison d'une toxicité, ou d'une progression de la maladie ou d'une sortie de l'essai. <p>Chez les patients ayant progressé sous chimiothérapie d'induction : diminution de la survie sans progression ($p < 0,001$) et de la survie globale ($p = 0,03$).</p>	
<p>FEINSTEIN ASCO 2008 [2]</p>	<p>Phase II n= 25 Evaluation de l'association pemetrexed-bevacizumab dans les cancers épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, chez des patients non pré-traités par chimiothérapie en situation de rechute, et ayant pu être pré-traités avec une ligne de chimiothérapie antérieure au moins 6 mois auparavant, en traitement curatif et n'ayant pas comporté de pemetrexed ni de bevacizumab.</p>	<p>Pemetrexed : 500 mg/m² + Bevacizumab : 15 mg/kg Tous les 21 jours jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité imposant l'arrêt du traitement. Supplémentation prophylactique en acide folique, vitamine B12 et corticoïdes durant le traitement.</p>	<p>Critère principal : temps médian jusqu'à progression : 7 mois</p> <p>Suivi médian de 8 mois.</p> <p>22 patients évaluable pour la réponse : - taux de réponse complète : 13,6 % (n=3) - Taux de réponse partielle : 22,7 % - Taux de réponse globale : 36 %</p>	<p>Deux cas de toxicité grade 5 avec un patient décédé de sepsis après 8 cycles et ayant présenté une neutropénie grade 3. Un patient décédé après 5 cycles et ayant eu une hémorragie de la trachée au niveau d'une zone irradiée.</p> <p>3 cas d'hémorragie grade 3. 3 cas de dysphagie grade 3. 2 cas de neutropénie grade 3. Pas de toxicité grade 4 observée.</p>
<p>KARAMOUZIS ASCO 2007 [3]</p>	<p>Phase II n= 14 Cancers épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique chez des patients non pré-traités par</p>	<p>Pemetrexed : 500 mg/m² + Bevacizumab : 15 mg/kg Tous les 21 jours jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité imposant</p>	<p>Suivi médian de 5,5 mois Temps médian jusqu'à progression : 6 mois (IC 95 %, 4-8 mois)</p> <p>11 patients évaluable pour la réponse. Taux de réponse complète : 18,1 %</p>	<p>14 patients évaluable pour la toxicité.</p> <p>Hémorragie grade 3 chez 2 patients, durant le 1^{er} cycle, avec arrêt du traitement.</p> <p>Hémorragie grade 1-2</p>

	chimiothérapie en situation de rechute, et ayant pu être pré-traités avec une ligne de chimiothérapie antérieure au moins 6 mois auparavant, en traitement curatif et n'ayant pas comporté de pemetrexed ni de bevacizumab.	l'arrêt du traitement. Supplémentation prophylactique en acide folique, vitamine B12 et corticoïdes durant le traitement.	(n=2) Taux de réponse partielle : 27,2 % Taux de réponse globale : 45 %	chez 3 autres patients. Autres toxicités grade 3 : stomatite, dysphagie, asthénie.
PIVOT 2001 [4]	Phase II n= 35 Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancé ou métastatique, en rechute.	Pemetrexed 500 mg/m ² à J1, tous les 21 jours. Traitement de 1 à 8 cycles.	Taux de réponse objective : 26,5 % (n= 9) Durée médiane de réponse de 5,6 mois (écart 2.9 à 20 mois). Stabilisation de la maladie chez 15 patients soit 44,1 % Progression de la maladie chez 8 patients (23,5 %). 33 patients évaluable pour la réponse. Survie globale médiane : 6,4 mois (de 0,7 à 28,1 mois ; IC 95 % : 3,9 à 7,7 mois).	Neutropénie grade 3-4 : 68,6 % (n=24) Dont neutropénie fébrile : 11,4 % (n=4) Anémie grade 3-4 : 34,6 % (n=11) Thrombocytopénie grade 3-4 : 17,1 % (n=6) Mucite grade 3-4 : 17,1 % (n=6)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Villaflor VM, Cohen EE, Haraf D, Stenson K, Blair E, Salama J, Portugal L, Williams R, Thomas A, Gomez-Abuin G, Vokes EE. Phase II trial pemetrexed-based induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in previously irradiated head and neck cancer patients. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 26 \(15_suppl\):6030, 2008.](#)
2. [Feinstein TM, Raez LE, Rajasen K, Gibson MK, Savvides P, Karamouzis MV, Garg N, Johnson R, Branstetter BF, Argiris AE. Pemetrexed \(P\) and bevacizumab \(B\) in patients \(patients\) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma \(HNSCC\): updated results of a phase II trial. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 26 \(15_suppl\):6069, 2008.](#)
3. [Karamouzis MV, Friedland D, Johnson R, Rajasen K, Branstetter B, Argiris A. Phase II trial of pemetrexed \(P\) and bevacizumab \(B\) in patients \(patients\) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma \(HNSCC\): An interim analysis. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 25 \(18_suppl\):6049, 2007.](#)
4. [Pivot X, Raymond E, Laquerre B, Degardin M, Cals L, Armand JP, Lefebvre JL, Gedouin D, Ripoche V, Kayitalire L, Niyikiza C, Johnson R, Latz J, Schneider M. Pemetrexed disodium in recurrent locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Br.J Cancer 85 \(5\):649-655, 2001.](#)

Radiochimiothérapie concomitante

- **Radiochimiothérapie concomitante dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, en association au docetaxel**

Un essai de phase II [1], incluant 23 patients, a évalué l'association bevacizumab-docetaxel en radiochimiothérapie concomitante, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés. Avec seulement un suivi médian sur 9 mois, les résultats préliminaires (21 patients sur 23) ont montré une réponse complète pour 17 patients, ainsi que des taux respectifs de survie globale et de survie sans progression à 1 an de 89 % et de 78 %. Une hospitalisation a été nécessaire pour 8 patients durant le traitement, notamment en raison de toxicités à type de neutropénies et de pneumonies.

Ces données sont actuellement insuffisantes pour une évaluation pertinente du rapport bénéfices-risques.

- **Radiochimiothérapie concomitante dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, en association au 5FU et à l'hydroxyurée**

Un essai de phase II [2] dont les résultats préliminaires ont fait l'objet d'un abstract à l'ASCO 2007 et incluant 21 patients, a évalué la triple association bevacizumab-5FU-hydroxyurée (bras BFHX) administrée de façon concomitante à la radiothérapie, et en comparaison avec une radiochimiothérapie comportant 5FU-hydroxyurée (bras FHX).

Le taux de réponse complète a été de 92 % pour le bras BFHX et de 100 % pour le bras FHX. Le profil de tolérance était différent avec principalement une toxicité hématologique à type de neutropénie (1 cas) et de leucopénie (2 cas), une thrombose veineuse et un décès septique dans le bras BFHX et une toxicité cutanée (14 %) retrouvée dans le bras FHX.

Ces données sont insuffisantes pour établir le rapport bénéfices-risques.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
SAVVIDES ASCO 2008 [1]	Phase II n= 23, dont 21 patients ayant terminé le traitement. Evaluation de l'association bevacizumab-docetaxel en radiochimiothérapie concomitante, en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés.	Docetaxel : 20 mg/m ² /semaine, pendant la durée de la radiothérapie. + Bevacizumab : 5 mg/kg/2 semaines, jusqu'à 1 an après la radiothérapie. Radiothérapie concomitante avec une dose totale de 70 Gy et 1,8 Gy/jour	Après un suivi médian de 9 mois (écart : 3 à 23 mois) : - réponse complète : 17 patients. - 4 patients ayant présenté une rechute et/ou une évolution métastatique ; décès pour deux de ces patients. Taux de survie globale estimé à 1 an : 89 % (IC 95 % : 64 % à 97 %). Taux de survie sans progression, estimé à 1 an : 78 % (IC 95 % : 50 % à 91 %).	Hospitalisation de 8 patients durant la radiochimiothérapie ou durant la chimiothérapie adjuvante par bevacizumab, pour : - infection non neutropénique : 3 cas. - pneumonie : 3 cas - déshydratation : 1 cas - infection de plaie : 1 cas.

			8 patients ayant ensuite subi une chirurgie, avec une réponse complète suite à l'intervention.	
CHOONG ASCO 2007 [2]	Phase II randomisée Résultats préliminaires. n=21 Evaluation d'une radiochimiothérapie concomitante comprenant 5-FU-hydroxyurée versus 5-FU-hydroxyurée-bevacizumab, en traitement des cancers de la tête et du cou, au stade III-IV.	<u>Groupe BFHX (n=14) :</u> - bevacizumab : 10 mg/kg à J1 - 5-FU : 600 mg/m ² en continu sur 120 heures - hydroxyurée : 500 mg per os, q12h pour 11 doses. <u>Groupe FHX (n=7) :</u> - 5-FU : 600 mg/m ² en continu sur 120 heures - hydroxyurée : 500 mg per os, q12h pour 11 doses administrées. Traitement administré de façon concomitante à une radiothérapie biquotidienne, réalisée une semaine sur deux.	Réponse complète - bras BFHX : 92 % - bras FHX : 100 %	20 patients évaluables pour la toxicité. <u>bras BFHX :</u> - 2 cas de leucopénie grade 3 - 1 cas de neutropénie grade 3. - mucites grade 3 : 85 % - dermite grade 3 : 0 % - douleur : 100 % - asthénie : 77 % - anorexie : 62 % - 1 cas de thrombose veineuse profonde. - 1 décès non neutropénique, lié à un sepsis. <u>bras FHX :</u> - aucune toxicité hématologique grade 3 observée. - mucites grade 3 : 86 % - dermite grade 3 : 14 % - douleur : 86 % - asthénie : 86 % - anorexie : 51 %

Chimiothérapie des carcinomes localement avancés et /ou métastatique, en rechute

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en association avec pemetrexed

Seuls deux essais de phases II, publiés sous forme d'abstracts [3-4], ont été retrouvés sur l'utilisation du bevacizumab en association au pemetrexed, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute.

Ces essais, qui ont inclus respectivement 25 et 14 patients, dont 22 patients et 11 patients évaluables pour la réponse, ont retrouvé des taux de réponse globale de 36 % et 45 %. Les résultats ont également montré des toxicités à type d'hémorragie grade 3, dans les deux études, ainsi que deux décès dans la première étude.

Les données actuellement disponibles sur l'association pemetrexed-bevacizumab ne permettent pas d'établir le rapport bénéfices-risques.

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en association au cetuximab

Un seul essai de phase II [5], incluant 28 patients, a été retrouvé sur l'association bevacizumab-cetuximab en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique.

Sur 25 patients évaluable pour la réponse, 5 ont présenté une réponse partielle, avec pour un patient, une réponse non confirmée. Des toxicités grade 3 ont été observées à type d'hémorragie, d'infection (2 cas), d'hypertension (2 cas), de stomatites (1 cas), de rashes (2 cas) et d'asthénie (1 cas). Une protéinurie grade 4 a été relevée. Un décès par ischémie myocardique a été rapporté.

Des données supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer le rapport bénéfices-risques de l'association bevacizumab-cetuximab dans cette situation.

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en association avec erlotinib :

Un essai de phase I/II, de Cohen et al [6] incluant 48 patients pour la phase II, a évalué l'association bévacizumab-erlotinib dans les cancers de la tête et du cou métastatiques et/ou en rechute.

Une réponse a été observée chez 7 patients (dont 4 réponses complètes). La médiane de survie globale était de 7,1 mois et la médiane de survie sans progression de 4,1 mois.

Les données publiées actuellement pour cette utilisation ne permettent pas une évaluation satisfaisante du rapport bénéfice-risque.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
FEINSTEIN ASCO 2008 [3]	Phase II n= 25 Cancers épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique	Pemetrexed : 500 mg/m ² + Bevacizumab : 15 mg/kg Tous les 21 jours jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité imposant l'arrêt du traitement. Supplémentation prophylactique en acide folique, vitamine B12 et corticoïdes durant le traitement.	Critère principal : temps médian jusqu'à progression : 7 mois Suivi médian de 8 mois. 22 patients évaluable pour la réponse : - Taux de réponse complète : 13,6 % (n=3) - Taux de réponse partielle : 22,7 % - Taux de réponse globale : 36 %	Deux cas de toxicité grade 5 avec un patient décédé de sepsis après 8 cycles et ayant présenté une neutropénie grade 3. Un patient décédé après 5 cycles et ayant eu une hémorragie de la trachée au niveau d'une zone irradiée. 3 cas d'hémorragie grade 3. 3 cas de dysphagie grade 3. 2 cas de neutropénie grade 3. Pas de toxicité grade 4 observée.
KARAMOUZIS ASCO 2007 [4]	Phase II n= 14 Cancers épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique	Pemetrexed : 500 mg/m ² + Bevacizumab : 15 mg/kg Tous les 21 jours jusqu'à progression de	Suivi médian de 5,5 mois Temps médian jusqu'à progression : 6 mois (IC 95 %, 4-8 mois)	14 patients évaluable pour la toxicité. Hémorragie grade 3 chez 2 patients, durant le 1 ^{er} cycle, avec arrêt du traitement.

		la maladie ou survenue d'une toxicité imposant l'arrêt du traitement. Supplémentation prophylactique en acide folique, vitamine B12 et corticoïdes durant le traitement.	11 patients évaluables pour la réponse. Taux de réponse complète : 18,1 % (n=2) Taux de réponse partielle : 27,2 % Taux de réponse globale : 45 %	Hémorragie grade 1-2 chez 3 autres patients. Autres toxicités grade 3 : stomatite, dysphagie, asthénie.
GIBSON ASCO 2009 [5]	Phase II n= 28, dont 27 éligibles. Résultats préliminaires. Evaluation de l'efficacité de l'association cetuximab + bevacizumab, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, métastatique ou en rechute.	Cetuximab : dose initiale de 400 mg/m ² puis 250 mg/m ² /semaine. + Bevacizumab : 15 mg/kg tous les 21 jours, jusqu'à progression.	25 patients évaluables pour la réponse. - Réponse partielle chez 5 patients (20 %). - Stabilisation de la maladie chez 14 patients (56 %) - Progression de la maladie chez 6 patients. Survie sans progression : 2,8 mois. Médiane de survie globale : 8,1 mois.	Toxicités grade 3 : - hémorragie : 1 cas. - infections : 2 cas. - Hypertension : 2 cas. - Stomatite : 1 cas. - Rash : 2 cas. - Asthénie : 1 cas. 1 patient ayant eu une protéinurie grade 4. 1 patient décédé de pneumonie avec ischémie myocardique possiblement reliée aux produits de l'étude.
COHEN 2009 [6]	Phase I/II n= 48 (pour la phase II) Evaluation de l'association erlotinib-bevacizumab chez les patients ayant un cancer de la tête et du cou métastatique et/ou en rechute.	Erlotinib : 150 mg/jour + bevacizumab avec escalade de doses, jusqu'à 15 mg/kg toutes les 3 semaines. Patients inclus en phase II recevant une dose de bévacizumab à 15 mg/kg toutes les 3 semaines.	Réponse : 7 pts Réponse complète : 4 pts. Médiane de survie globale : 7,1 mois (IC 95 % : 5,7 à 9,0 mois). Médiane de survie sans progression : 4,1 mois (2,8 à 4,4 mois).	Toxicités les plus fréquentes : - rash cutané - diarrhée Chez 3 pts : hémorragie grade 3 ou supérieur.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Savvides P, Greskovich J, Bokar JA, Narayan A, van Heeckeren W, Stepnick DW et al. Phase II study of bevacizumab with docetaxel and radiation in locally advanced head and neck squamous cell cancer. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2008 May 20;26\(15_suppl\):6071.](#)
2. [Choong NW, Haraf DJ, Cohen EE, Stenson KM, Blair EA, Dekker A et al. Randomized phase II study of concomitant chemoradiotherapy with 5-fluorouracil-hydroxyurea \(FHX\) compared to FHX and bevacizumab](#)

[\(BFHX\) in intermediate stage head and neck cancer \(HNC\). J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2007 June 20;25\(18_suppl\):6034.](#)

3. [Feinstein TM, Raez LE, Rajasen K, Gibson MK, Savvides P, Karamouzis MV et al. Pemetrexed \(P\) and bevacizumab \(B\) in patients \(patients\) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma \(HNSCC\): updated results of a phase II trial. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2008 May 20;26\(15_suppl\):6069.](#)
4. [Karamouzis MV, Friedland D, Johnson R, Rajasen K, Branstetter B, Argiris A. Phase II trial of pemetrexed \(P\) and bevacizumab \(B\) in patients \(patients\) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma \(HNSCC\): An interim analysis. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2007 June 20;25\(18_suppl\):6049.](#)
5. [Gibson MK, Kies MS, Kim SW, Savvides P, Kotsakis A, Blumenschein GR, Worden F, et al. Cetuximab \(C\) and bevacizumab \(B\) in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma : An updated report. ASCO 2009 abstract n°6049.](#)
6. Cohen EE, Davis DW, Karrison TG, Seiwert TY, Wong SJ, Nattam S, Kozloff MF, Clark JI, Yan DH, Liu W, Pierce C, Dancey JE, Stenson K, Blair E, Dekker A, Vokes EE. Erlotinib and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II study. *Lancet Oncol.* 2009 Mar;10(3):247-57.

Chimiothérapie d'induction

- **Chimiothérapie d'induction chez des patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, non pré-traités par chimiothérapie, avant radiothérapie, en monothérapie**

Un seul essai publié de phase II [1], incluant 20 patients, a évalué l'utilisation d'une chimiothérapie d'induction par doxorubicine liposomale pégylée en monothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.

Bien qu'une réponse ait été observée chez 9 des patients évaluable, et que peu de toxicités aient été retrouvées, ces données sont actuellement insuffisantes pour établir de façon pertinente le rapport bénéfices-risques.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
HARRINGTON 2001 [1]	Phase II n= 20 Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, chez des patients non pré-traités par chimiothérapie	Chimiothérapie d'induction chez 10 patients par 2 cycles de doxorubicine liposomale pégylée à 40 mg/m ² , toutes les 3 semaines. Puis escalade de dose dans les groupes consécutifs de 3 patients avec 10, 15 et 20 mg/m ² , 3 jours avant la radiothérapie.	18 patients évaluable pour la réponse. Réponse observée chez 9 patients soit 50 % (IC 95 % : 26 % -74 %) avec 11 réponses pour 26 sites évaluable (42 % ; IC 95 % : 24 % -62 %) dont 3 réponses complètes (12 %) et 8 réponses partielles (31 %).	Pas de toxicités grade 3-4 hématologique, muqueuse ou cardiaque. Nausées et vomissements : minimales.

Chimiothérapie des carcinomes localement avancés et /ou métastatique, en rechute

- **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute et/ou métastatique, chez des patients pré-traités, en monothérapie**

Un essai de phase I-II a été publié et concerne l'évaluation, chez 26 patients inclus, de la doxorubicine liposomale en monothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute et/ou métastatiques [2]. Une réponse a été observée chez 4 des patients évaluable, avec une nécrose tumorale chez deux de ces patients. Une neutropénie grade 3-4 a été observée chez deux patients.

Les données actuellement disponibles sur l'utilisation de la doxorubicine liposomale pégylée en monothérapie dans les carcinomes épidermoïdes en rechute sont insuffisantes pour évaluer le rapport bénéfices-risques.

▪ **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute, en association au paclitaxel**

Deux essais de phase II et un essai de phase III- ont porté sur l'évaluation de l'association doxorubicine liposomale pégylée-paclitaxel, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en situation de rechute et/ou métastatiques [3-4-5].

Un autre essai de phase I-II [3] a évalué l'association doxorubicine liposomale pégylée-paclitaxel administrée tous les 28 jours, chez 60 patients (dont 49 inclus dans la phase II). Il a été observé un taux de réponse globale de 28,6 % et une médiane de survie de 9,7 mois. Une hématotoxicité à type de neutropénie a été observée avec un taux de neutropénie grade 3-4 de 26 % et un taux de neutropénie fébrile de 16 %.

L'essai de phase II d'Airoidi [4], de 2008 a inclus 30 patients. Il a évalué l'association doxorubicine liposomale pégylée au paclitaxel hebdomadaire. Les résultats ont retrouvé un taux de réponse globale de 30 % et un taux de réponse complète de 3 %, avec une durée de réponse de 5,5 mois. La médiane de survie était de 10 mois. La maladie était stable chez 43 % des patients et en progression chez 27 % des patients traités. Une neutropénie a été observée chez 100 % des patients, avec 30 % de neutropénie grade 3-4.

Un essai de phase III [5], mené sur 166 patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, non nasopharyngés, localement avancés ou en rechute et /ou métastatiques, a comparé l'association paclitaxel-gemcitabine à l'association paclitaxel-doxorubicine liposomale pégylée. Les résultats n'ont pas montré de différence significative en termes de réponse au traitement avec un taux de réponse globale de 30 % pour l'association paclitaxel-gemcitabine et de 29 % pour l'association paclitaxel-doxorubicine liposomale pégylée (p=0,21). Le temps médian jusqu'à progression a été de 4,4 mois pour l'association paclitaxel-gemcitabine et de 6 mois pour l'association paclitaxel-doxorubicine liposomale pégylée (p=0,09) et la médiane de survie a été de 8,6 mois pour la première association, contre 11,05 mois pour la deuxième (p=0,25).

Les essais de phase II ayant été menés sur de petits effectifs dans cette situation, et l'essai de phase III de Fountzilias ne montrant pas de différence en termes d'efficacité par rapport à l'association paclitaxel-gemcitabine qui n'a pas l'AMM dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, le rapport bénéfices-risques ne peut être évalué de façon pertinente.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
FAIVRE 2004 [2]	Phase I-II n= 26 Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute et/ou métastatiques, chez des patients pré-traités, doxorubicine liposomale pégylée en monothérapie.	Groupe A : Doxorubicine liposomale pégylée : 35 mg/m ² , toutes les 3 semaines. Groupe B : Doxorubicine liposomale pégylée : 45 mg/m ² , toutes les 3 semaines.	24 patients évaluable pour la réponse. Réponse observée chez 4 patients soit 17 % (IC 95 % - 0,5 à 32 %) Nécrose tumorale observée chez 2 patients.	Neutropénie grade 3-4 observée chez 2 patients. Pas de toxicité grade 3-4 cutanéomuqueuse, digestive, cardiaque ou hépatique.
JANINIS 2004 [3]	Phase I-II n= 60 (11 patients inclus dans l'essai de phase I, et 49 dans l'essai de phase II) Cancer de la tête	Phase I (n=11) : Posologie initiale de doxorubicine liposomale pégylée de 35 mg/m ² , puis augmentation par palier de 5 mg/m ² jusqu'à la dose maximale tolérée.	Taux de réponse globale : 28 % chez les patients avec un cancer non nasopharyngé (IC 95 % : 15 % - 45 %) et 28,6 % pour l'ensemble de la	Phase I : Dose maximale tolérée de 45 mg/m ² de doxorubicine pégylée et toxicité dose-limitante : neutropénie fébrile chez 3 patients sur 5.

	et du cou en rechute ou métastatique.	Posologie fixe de paclitaxel de 175 mg/m ² . Traitement tous les 28 jours. Phase II (n=49) : Doxorubicine liposomale pégylée : 40 mg/m ²	population étudiée (IC 95 % : 17 %- 43 %). Médiane de survie pour l'ensemble de la population de 9,7 mois. Taux de survie à un an : 38 %.	Phase II : Neutropénie grade 3-4 : 26 % Neutropénie fébrile : 16 % Erythrodysesthésie palmo-plantaire grade 3 chez 1 patient.
AIROLDI 2008 [4]	Phase II, randomisée n= 30 Cancer de la tête et du cou, en rechute.	Traitement par : paclitaxel hebdomadaire 80 mg/m ² + doxorubicine liposomale pégylée 12,5 mg/m ² Randomisation selon l'intervalle d'administration : 0h, 1h, 3 h, 12h ou 24 h.	Taux de réponse globale : 30 % taux de réponse complète : 3 % Taux de réponse partielle : 27 %. Stabilisation de la maladie chez 43 % des patients. Progression chez 27 % des patients. Durée médiane de réponse : 5,5 mois. Médiane de survie globale : 10 mois.	Neutropénie chez 100 % des patients dont 30 % de neutropénie grade 3-4. Syndrome mains-pieds sévère : 3 %
FOUNTZILAS 2006 [5]	Phase III, randomisée n= 166 Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, non nasopharyngés, localement avancés ou en rechute et /ou métastatiques.	Groupe A (n=85) : Paclitaxel 175 mg/m ² à J1 + gemcitabine 1000 mg/m ² à J1 et J8, toutes les 3 semaines. Groupe B (n=81) : Paclitaxel 175 mg/m ² à J1 + doxorubicine liposomale pégylée 40 mg/m ² à J1, toutes les 4 semaines.	Pas de différence significative en termes de réponse globale groupe A : 30 % groupe B : 29 % (p=0,21) Temps médian jusqu'à progression : Groupe A : 4,4 mois Groupe B : 6 mois (p=0,09) Médiane de survie : Groupe A : 8,6 mois Groupe B : 11,05 mois (p=0,25).	Toxicités les plus fréquentes : neutropénie, alopecie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Harrington KJ, Lewanski C, Northcote AD et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin \(Caelyx\) as induction chemotherapy for patients with squamous cell cancer of the head and neck. Eur J Cancer 2001; 37\(16\):2015-2022.](#)

2. [Faivre S, Alsabe H, Djafari L et al. Locoregional effects of pegylated liposomal doxorubicin \(Caelyx\) in irradiated area: a phase I-II study in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer 2004; 40\(10\):1517-1521.](#)
3. [Janinis J, Stathopoulos GP, Nikolaidis P et al. Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride \(PLD\) and paclitaxel in recurrent or metastatic head and neck carcinoma: a phase I/II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group \(HeCOG\). Anticancer Drugs 2004; 15\(5\):479-487](#)
4. [Airoldi M, Cattel L, Milla P, Pedani F, Garzaro M, Dosio F. Paclitaxel and pegylated liposomal doxorubicin in recurrent head and neck cancer: clinical and unexpected pharmacokinetic interactions. Anticancer Res 2008; 28\(4C\):2519-2527.](#)
5. [Fountzilias G, Papakostas P, Dafni U et al. Paclitaxel and gemcitabine vs. paclitaxel and pegylated liposomal doxorubicin in advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer. An efficacy and cost analysis randomized study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. Ann Oncol 2006; 17\(10\):1560-1567.](#)

Chimiothérapie d'induction

- **Chimiothérapie d'induction dans les cancers de la tête et du cou, localement avancé, en association au docetaxel et au cisplatine**

Une étude de phase II [1] a évalué chez 39 patients, la triple association docetaxel-cisplatine-cetuximab suivie d'une radiothérapie avec cisplatine et cetuximab. Après chimiothérapie, 2 patients ont présenté une réponse complète et 30 patients une réponse partielle. Sur les 28 patients ayant pu bénéficier de la deuxième phase (radiochimiothérapie), 8 patients ont présenté une réponse complète et 20 patients une réponse partielle. Sur l'ensemble de l'étude, 4 décès ont été rapportés, 3 en relation avec l'évolution de la maladie et un en relation avec un infarctus du myocarde. Divers effets indésirables ont été notés : hématologiques infectieux et digestifs.

- **Chimiothérapie d'induction dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, en association avec docetaxel, cisplatine et 5FU**
- Un abstract succinct [2] publié à l'ASCO 2007, a étudié chez 23 patients, la quadruple association cetuximab-docetaxel-cisplatine-5FU. Les résultats ne rapportent que le taux de réponse pour la tumeur (71 %). 4 neutropénies fébriles et 1 sepsis ont été entre autre rapportés, ces effets adverses étant classés grade 3-4.

- **Chimiothérapie d'induction dans les cancers de la tête et du cou au stade III/IV opérables, en association avec paclitaxel et carboplatine**

Un essai de phase II publié sous forme d'abstract en 2007 [3], a étudié l'activité de la triple association cetuximab-paclitaxel-carboplatine suivi par une radiochimiothérapie comprenant cetuximab-paclitaxel-carboplatine et radiothérapie 50 Gy. Après chimiothérapie, une réponse complète au site primitif a concerné 65 % des patients et 100 % après radiothérapie-chimiothérapie. Un décès par encéphalopathie a été rapporté, 32 % de leucopénie, 24 % de neutropénie, 29 % de dysphagie, 82 % de stomatites, l'ensemble de ces effets adverses étant classés grade 3-4.

Un autre essai de phase II, de Kies et al, publié en 2010 [4], a évalué cette triple association en chimiothérapie d'induction, sur 47 patients atteints de cancer de la tête et du cou au stade avancé, avant radiothérapie, ou radio-chimiothérapie ou chirurgie. Il a été observé un taux de réponse complète de 19 % ainsi qu'un taux de réponse partielle de 77 %. Le taux de survie sans progression à 3 ans a été de 87 % et le taux de survie globale à 3 ans de 91 %. Pour les toxicités grade 3/4 les plus fréquentes, ont été relevés des rashes cutanés (45 %) ainsi que des neutropénies non fébriles (21 %).

Ces trois situations d'induction ou de chimiothérapie néo-adjuvante ne relevant pas de l'AMM (maladie non récidivante ou non métastatique) concernent des associations de cetuximab et de sels de platine avec divers composés. Le nombre très faible de patients et la variabilité des associations ne permettent pas de définir le rapport bénéfice-risque de ces associations.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
ARGIRIS ASCO 2008 [1]	Phase II n= 39 Evaluation d'une chimiothérapie d'induction avec une triple association par docetaxel-cisplatine-	Chimiothérapie d'induction avec (protocole TPE) : docetaxel : 75 mg/m ² à J1 + cisplatine : 75 mg/m ² à J1	37 patients évaluable pour la réponse. Après la CT d'induction : - Taux de réponse objective : 86 % - réponse complète :	4 décès observés : - 1 décès par IDM - 3 décès liés à la progression de la maladie. Toxicités sévères

	<p>cetuximab, suivi d'une radiochimiothérapie concomitante avec cisplatine-cetuximab</p>	<p>+ cetuximab : 250 mg/m² à J1, J8 et J15 (après une dose initiale de 400 mg/m²), tous les 21 jours pendant 3 cycles.</p> <p>Puis radiochimiothérapie avec cisplatine 30 mg/m² et cetuximab 250 mg/m² toutes les semaines, suivi d'un traitement d'entretien par cetuximab pendant 6 mois.</p> <p>Antibiothérapie prophylactique administrée avant chaque cycle de chimiothérapie</p>	<p>2 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - réponse partielle : 30 patients. - maladie stable : 5 patients. - Au niveau du site tumoral : <ul style="list-style-type: none"> o réponse complète clinique : 73 % o réponse complète observée au PET-scan : 59 %. <p>Après la radiochimiothérapie concomitante (n=28) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse objective : 100 % - Réponse complète : 8 patients - Réponse partielle : 20 patients. - Au niveau du site tumoral : <ul style="list-style-type: none"> o réponse complète clinique : 100 % o réponse complète observée au PET-scan : 86 %. <p>Après un suivi médian de 12 mois (écart : 3-23 mois) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - progression de la maladie chez 4 patients. - 1 patient ayant subi une chirurgie. 	<p>durant la CT d'induction :</p> <ul style="list-style-type: none"> - neutropénie grade 3-4 : 8/20 patients - neutropénie fébrile : 3 patients. - infection grade 3 : 3 patients. - anémie grade 3 : 2 patients. - thrombopénie grade 3 : 1 pt. - mucites grade 3 : 1 pt - diarrhée grade 3 : 2 patients.
<p>KUPERMAN ASCO 2007 [2]</p>	<p>Etude rétrospective n=23 dont 21 évaluable.</p> <p>Evaluation de l'ajout de cetuximab à une chimiothérapie d'induction avec docetaxel + cisplatine + 5-FU, chez des patients avec un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, localement avancé.</p>	<p>Chimiothérapie d'induction avec :</p> <p>Cetuximab : dose initiale de 400 mg/m² puis 250 mg/m²/semaine, durant 1 à 3 cycles.</p> <p>+ protocole TPF :</p> <ul style="list-style-type: none"> - docetaxel : 75 mg/m² à J1 - cisplatine : 75 mg/m² à J1 - 5-FU 750 mg/m²/J durant 3 jours. <p>Traitement toutes les 3 semaines.</p>	<p>Réponse pour la tumeur primitive : 71 %.</p>	<p>Pas de décès observé.</p> <p>Toxicités grade 3-4 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - neutropénie fébrile : 4 - sepsis : 1 - réactions à l'injection : 4.

<p>WANEBO ASCO 2007 [3]</p>	<p>Phase II n= 74 patients dont 67 évaluable Evaluation du cetuximab en association avec paclitaxel + carboplatine, en chimiothérapie d'induction puis suivi d'une radiochimiothérapie concomitante avec cetuximab + paclitaxel + carboplatine, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou au stade III-IV</p>	<p>CT d'induction : - Cetuximab hebdomadaire : 250 mg/m² - Paclitaxel : 90 mg/m² - Carboplatine AUC2 : Puis radiochimiothérapie concomitante : - Cetuximab : 250 mg/m² - Paclitaxel ; 30 mg/m² - Carboplatine AUC1 + RT 50 Gy</p>	<p>Réponse complète au site primitif (biopsie) : - après CT d'induction : 65 % - après la RTCT : 100 %</p>	<p>Après traitement complet (CT d'induction et RTCT) : Toxicités grade 3-4 : - rash acnéiforme : 12 % - leucopénie : 32 % - neutropénie : 24 % - dysphagie : 29 % - stomatites : 82 % Un évènement indésirable grade 5 : décès par encéphalopathie.</p>
<p>KIES 2010 [4]</p>	<p>Phase II n= 47 Evaluation d'une chimiothérapie d'induction par cetuximab, paclitaxel et carboplatine, chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou au stade avancé, non pré-traités par chimiothérapie.</p>	<p>Chimiothérapie d'induction par : Cetuximab : 400 mg/m² en dose initiale (1^{ère} semaine) puis 250 mg/m² + paclitaxel : 135 mg/m² + carboplatine AUC2. Après la CT d'induction : radiothérapie, ou radio-chimiothérapie concomitante ou chirurgie.</p>	<p>Après la CT d'induction : - réponse complète : 9 pts (19 %) - réponse partielle : 36 pts (77 %) Après un suivi médian de 33 mois, progression de la maladie locorégionale ou à distance observée chez 6 pts Taux de survie sans progression à 3 ans : 87 % (IC 95 % : 78 % à 97 %). Taux de survie globale à 3 ans : 91 % (IC 95 % : 84 % à 99 %). Statut HPV 16 positif retrouvé chez 12 pts (46 %) associé à une meilleure survie sans progression (p=0,012) et une meilleure survie globale (p= 0,046).</p>	<p>Toxicités grade 3/4 les plus fréquentes : - rash cutané : 45 % (aucun grade 4) - neutropénie non fébrile : 21 % (aucun cas de neutropénie fébrile)</p>

Radiochimiothérapie concomitante

- **Radiochimiothérapie concomitante dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, en association à la gemcitabine**

Un essai de phase II [5] incluant 20 patients (19 évaluable) a fait l'objet d'une publication sous forme d'abstract à l'ASCO 2006. Cet essai évalue une radiochimiothérapie associant le cetuximab à la gemcitabine. Les résultats se focalisent essentiellement sur les taux de réponse : réponse complète : 13/19 ; réponse partielle : 4/19.

Chez les 11 patients ayant une atteinte ganglionnaire : 6 patients ont présenté une réponse complète et 3 une réponse partielle.

Les effets indésirables sont dominés par les mucites : 8/19. Deux patients ont dû interrompre la chimiothérapie. Quatre patients ont présenté des rashes grade 3.

Les données analysées ne sont pas suffisantes pour définir un profil d'efficacité et de sécurité dans cette situation, en particulier en ce qui concerne les arrêts de traitements pour toxicités.

- **Radiochimiothérapie concomitante dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés, en association au cisplatine**

Deux études de phase II concernant l'association cetuximab-cisplatine dans le cas d'une radiochimiothérapie concomitante, ont été publiées.

L'étude de Pfister de 2006 [6] a inclus 22 patients dont 21 patients évaluable, associant cisplatine 100 mg/m² aux semaines 1 et 4 avec cetuximab 400 mg/m² la 1^{ère} semaine et 250 mg/m² de la 2^{ème} semaine à la 10^{ème} semaine. Chez les 21 patients évaluable, après un suivi médian de 52 mois, le taux de survie globale à 3 ans est de 76 % et le taux de survie sans progression de 56 %. Les toxicités sont peu détaillées : toxicités grade 3-4 avec des rashes acnéiformes pour 10 % des patients et des réactions d'hypersensibilité pour 5 % des patients. De plus, deux décès ont été relevés (un décès sur pneumonie et un autre décès sans cause retrouvée) et l'essai a été arrêté prématurément en raison d'effets indésirables sévères avec un infarctus myocardique, une bactériémie et un cas de fibrillation auriculaire.

L'étude de Langer [7], publiée sous forme d'abstract en 2008, a inclus 69 patients dont 61 éligibles. Le schéma de chimiothérapie associait la radiothérapie au cetuximab : 400 mg/m² par semaine puis 250 mg/m² par semaine, avec l'adjonction de 75 mg/m² de cisplatine à J15, J36 et J57, avec poursuite éventuelle du cetuximab pendant 6 mois. Les résultats ne sont donnés qu'en termes de réponse : réponse complète 23 % ; réponse partielle 25 % ; progression de la maladie chez 3 patients. Parmi les 65 patients évaluables pour la sécurité, 97 % des patients ont présenté une toxicité supérieure ou égale au grade 3. Ces effets comprennent des mucites (54 %) des rashes acnéiformes (29 %), neutropénies 20 % et asthénie 23 %. Un œdème pharyngé et 2 cas de douleur au niveau du pharynx ont été rapportés, ainsi qu'une neutropénie fébrile de grade 5.

Ces deux études se différencient de l'AMM par l'introduction du cisplatine chez des patients présentant des pathologies localement avancées. Elles sont différentes entre elles par les schémas adoptés et les posologies d'administration. L'étude de Pfister a été arrêtée précocément pour toxicité ; de plus l'étude de Langer ne donne que des résultats d'efficacité préliminaires et fait également état d'une toxicité non négligeable (97 % de toxicité supérieure ou égale à 3).

Les données analysées ne permettent pas, pour l'instant, d'avoir une évaluation suffisante du rapport bénéfices-risques et en particulier du risque.

▪ **Chimiothérapie alternée avec la radiothérapie, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés, en association au cisplatine et au 5FU**

Cette situation s'appuie sur une étude de phase II (ASCO 2007) [8] concernant 24 patients, le protocole associé à la radiothérapie étant une association cetuximab-cisplatine 20 mg/m² et 5FU 200 mg/m². Les résultats sont exprimés en termes de réponses : 11 réponses complètes et 5 partielles, et en termes de survie : survie globale de 16 patients/20 et survie sans progression de 16 patients sur 20 à 15 mois. Des neutropénies fébriles ont été observées chez 20 % des patients, diarrhée 20 %, mucites 60 %, hypomagnésémie 10 % ; ces effets indésirables sont de grade 3-4.

Cette étude qui évalue simultanément une modification de chronologie chimiothérapie /radiothérapie et une association de cetuximab + cisplatine et 5 FU, ne concerne qu'un nombre limité de patients. L'accumulation des objectifs et le faible nombre de patients ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfices-risques.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
DE LA GARZA ASCO 2006 [5]	Phase II n= 20, dont 19 évaluables. Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancé. Evaluation de l'association cetuximab + gemcitabine, administrée de façon concomitante à la radiothérapie.	Cetuximab : Dose initiale de 400 mg/m ² une semaine avant la radiothérapie, puis 250 mg/m ² /semaine jusqu'à la fin de la radiothérapie. Gemcitabine : 50 mg/m ² aux semaines 1, 2, 4, 5 et 7. Radiothérapie concomitante.	Suivi médian de 6 mois. Réponse globale : 17 patients soit 89,5 %. Réponse complète : 13 patients soit 76,5 % Réponse partielle : 4 patients soit 23,5 %. Absence de réponse chez 2 patients soit 10,5 %. Réponse complète pour la tumeur primitive chez 15 patients sur 19, soit 78,9 %. Réponse complète chez les patients ayant une atteinte ganglionnaire au moment du diagnostic : 6 patients sur 11 soit 54,5 %. Réponse partielle chez 3	Mucites grade 3-4 : 8 patients sur 19 soit 42,1 %. 2 patients n'ont pas poursuivi la chimiothérapie en raison des mucites, mais ont poursuivi le traitement par radiothérapie. Rash grade 3 chez 4 patients (21 %). Leucopénie grade 3 chez 1 patient. Dysphagie grade 2 chez 4 patients (21 %). Xérostomie grade 2 chez 7 patients soit 36,8 %.

			patients sur 11 soit 27,3 %. 1 des patients n'ayant pas répondu est décédé et 1 des patients ayant eu une réponse partielle a rechuté.	
PFISTER 2006 [6]	Phase II n= 22 Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés, stades III ou IV.	Radiothérapie avec boost + cisplatine : 100 mg/m ² à la semaine n°1 et n°4 + cetuximab 400 mg/m ² la 1 ^{ère} semaine puis 250 mg/m ² /semaine, de la 2 ^{ème} à la 10 ^{ème} semaine.	21 patients évaluable. Suivi médian de 52 mois. Taux de survie globale à 3 ans : 76 % Taux de survie sans progression à 3 ans : 56 % Contrôle locorégional de la maladie à 3 ans : 71 %.	Toxicités grade 3-4 : - rash acnéiforme : 10 % - réaction d'hypersensibilité : 5 %.
LANGER ASCO 2008 [7]	Phase II n=69 dont 61 éligibles. Résultats préliminaires. Evaluation de l'association concomitante cisplatine-cetuximab et radiothérapie en traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou, localement avancé, non résecable.	Cetuximab : dose initiale de 400 mg/m ² puis 250 mg/m ² /semaine, + radiothérapie concomitante débutant à J15 (70 Gy au total, 2 Gy/jour pendant 7 semaines). + cisplatine 75 mg/m ² à J15, J36 et J57. En l'absence de toxicité, poursuite du cetuximab pouvant aller au-delà de 6 mois	10 patients non évaluable pour la réponse. Progression de la maladie chez 3 patients (5 %). Stabilisation de la maladie : 31 % Réponse complète : 23 % Réponse partielle : 25 %	65 patients évaluable pour la toxicité 1 évènement grade 5 à type de neutropénie fébrile. Toxicité supérieure ou égale au grade 3 chez 97 % des patients avec : - neutropénie : 17 patients (26 %) - asthénie : 15 patients (23 %) - rash acnéiforme : 18 patients (28 %) - dermite radique : 10 patients (15 %) - mucites grade 3 : 35 patients (54 %) - Hyponatrémie grade 3 : 13 patients (20 %) Toxicité grade 4 : - œdème laryngé : 1 cas - douleur au niveau du larynx et du pharynx : 2 cas.

<p>MERLANO ASCO 2007 [8]</p>	<p>Phase II n=24 Carcinome épidermoïde de la tête et du cou, localement avancé. Evaluation du cetuximab en association avec une chimiothérapie administrée en alternance avec la radiothérapie</p>	<p>Cisplatine : 20 mg/m²/jour + 5-FU : 200 mg/m² de J1 à J5 répété à J22 et J43. Cetuximab Radiothérapie administrée entre les cycles de chimiothérapie et après le dernier cycle de CT, avec : 2 Gy/jour, 5 jours/semaine ; total de 70 Gy.</p>	<p>Réponses évaluables 3 mois après le début du traitement, pour 16 patients. 11 réponses complètes. 5 réponses partielles. Après un suivi de 15 mois, survie : 16 patients sur 20, absence de progression chez 16 patients sur 20.</p>	<p>20 patients évaluables pour la réponse. Toxicités grade 3-4 : - neutropénie fébrile : 20 % - diarrhées : 20 % - hypomagnésémie : 10 % - mucites : 60 %. Réactions cutanées inattendues avec desquamation des zones irradiées chez 18 patients sur 20, survenant en général à la 2nde phase du traitement.</p>
--------------------------------------	--	---	---	--

Chimiothérapie des carcinomes localement avancés et /ou métastatique, en rechute

- **Chimiothérapie de 2nde intention des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute après une chimiothérapie à base de sels de platine et/ou métastatique, en monothérapie**

Un essai de phase II multicentrique non contrôlé, de Vermorken [9], ayant inclus 103 patients, a évalué l'efficacité et la tolérance du cetuximab en monothérapie en traitement de 2nde intention chez des patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute et/ou métastatiques, pré-traités par chimiothérapie à base de sels de platine. Le taux de réponse globale a été de 13 % et le taux de contrôle de la maladie de 46 %.

Le temps médian jusqu'à progression a été de 70 jours. Les toxicités les plus fréquemment observées ont été des réactions cutanées à type de rashes (surtout grade 1-2) chez 49 % des patients [9].

La méta-analyse de Vermorken de 2008 [10] n'apporte pas de données supplémentaires dans cette situation.

Ces données, en termes d'efficacité, ne semblent pas apporter de résultats particulièrement différents de ceux obtenus avec les stratégies habituelles. Elles sont donc actuellement insuffisantes pour établir un rapport bénéfices-risques potentiellement plus intéressant pour cette situation.

- **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatiques, en association au paclitaxel hebdomadaire**

Un essai de phase II [11] présenté à l'ASCO 2007, inclut 46 patients et évalue l'association cetuximab-paclitaxel hebdomadaire. Seuls 35 patients sont évaluables pour la réponse. 7 patients présentent une réponse complète et 18 patients une réponse partielle. Divers effets indésirables grade 3-4 ont été rapportés, notamment 8 rashes acnéiformes, 7 neutropénies, 3 mucites, 2 neuropathies périphériques et 3 réactions lors de la perfusion (1 au cetuximab et 2 au paclitaxel).

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute après une chimiothérapie à base de sels de platine et/ou métastatiques, en association au docetaxel

Un essai de phase II [12] présenté à l'ASCO 2009, inclut 84 patients et évalue l'association cetuximab-docetaxel hebdomadaire. Une réponse partielle a été observée chez 10 patients, soit 12 %. La médiane de survie sans progression a été de 4 mois. Divers effets indésirables grade 3-4 ont été rapportés dont une perforation gastrique, 7 pneumonies, ainsi que des mucites et des toxicités cutanées.

Ces deux situations de chimiothérapie des cancers localement avancés ou métastatiques en rechute, comportent des taxanes et se différencient des situations incluses dans l'AMM par l'absence de platines dans la chimiothérapie. Elles se caractérisent par un très faible nombre de patients, des résultats très fragmentaires concernant l'efficacité (taux de réponse) et par une toxicité très significative. Les données examinées ne sont pas suffisantes pour établir le bénéfice-risques de ces situations.

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatiques, en association au bevacizumab

Un essai de phase II [13] publié sous forme d'abstract à l'ASCO 2009, incluant 28 patients, a évalué l'association cetuximab-bevacizumab. Chez 25 patients évaluable, 5 patients ont présenté une réponse partielle, 14 une stabilisation et la pathologie a progressé chez 6 patients. La survie sans progression est de 2,8 mois, la médiane de survie globale est de 8,1 mois. Divers effets indésirables grade 3 ont été rapportés parmi lesquels une hémorragie digestive, 2 hypertensions, 2 infections, 4 dysphagies, une hypophosphatémie et une asthénie. Une protéinurie grade 4 a été notée. Un patient est décédé d'une pneumonie suite à une possible ischémie cardiaque.

Ces résultats préliminaires ne permettent pas d'obtenir un profil bénéfices-risques pour cette situation.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
VERMORKEN 2007 [9]	Phase II, multicentrique, non contrôlée n=103 Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute et/ou métastatiques, chez des patients, pré-traités par sels de platine.	Cetuximab : 400 mg/m ² en dose initiale puis 250 mg/m ² toutes les semaines. Durée du traitement d'au moins 6 semaines. Si progression de la maladie : traitement par cetuximab + sel de platine (n=53).	Pour la phase de traitement avec cetuximab en monothérapie : - Taux de réponse globale : 13 % - Contrôle de la maladie : 46 % - Temps médian jusqu'à progression : 70 jours. Durant la phase de traitement par cetuximab + platine : - Taux de réponse objective : 0 % - Taux de contrôle de la maladie : 26 % - Temps médian jusqu'à progression : 50 jours - Médiane de survie globale de 178 jours.	Durant la phase de traitement par cetuximab en monothérapie : toxicités les plus fréquentes à type de réactions cutanées avec rash chez 49 % des patients (surtout rash grade 1-2). 1 décès lié au traitement, avec une réaction lors de l'injection.

<p>VERMORKEN 2008 [10]</p>	<p>Méta-analyse Analyse des résultats de trois études de phase II, comparées aux résultats d'une étude rétrospective. n=278 Evaluation de l'efficacité du cetuximab en traitement de 2^{ème} ligne des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute et/ou métastatique</p>	<p>3 essais avec les schémas suivants : Cetuximab administré en monothérapie (n=103) Cetuximab associé au cisplatine ou au carboplatine (n=96) Cetuximab associé au cisplatine (n=79) Résultats de ces essais comparés à ceux d'une étude rétrospective avec différents traitements de seconde ligne (chimiothérapie : n=43 ou traitement incluant les soins palliatifs : n=151)</p>	<p>Essais avec cetuximab, en association ou seul : - taux de réponse globale de 10 à 13 % - taux de contrôle de la maladie : 46 % à 56 %. - temps médian jusqu'à progression : 2,2 mois à 2,8 mois. - médiane de survie globale : 5,2 mois à 6,1 mois. Pour les patients ayant progressé sous cetuximab en monothérapie : pas de réponse observée après l'ajout d'un platine. Etude rétrospective : - médiane de survie : 3,4 mois pour les soins palliatifs et 3,6 mois pour les patients recevant une chimiothérapie.</p>	
<p>HITT ASCO 2007 [11]</p>	<p>Phase II n=46 Evaluation du cetuximab en association au paclitaxel hebdomadaire dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique.</p>	<p>Cetuximab : dose initiale de 400 mg/m² puis 250 mg/m²/semaine. + paclitaxel : 80 mg/m²/semaine.</p>	<p>35 patients sur 46 évaluable pour la réponse. Réponse complète observée chez 7 patients soit 20 %. Réponse partielle observée chez 18 patients soit 51,4 %. Réponse globale de 71,4 %. Taux de contrôle de la maladie : 88 %.</p>	<p>44 patients sur 46 évaluable pour la toxicité. Toxicités grade 3-4 les plus fréquentes : - rash acnéiforme chez 8 patients, soit 18,2 %. - neutropénie chez 7 patients soit 15,9 % ; 1 patient ayant une neutropénie fébrile. - asthénie : 6 patients (13,6 %). - mucites : 3 patients (6,8 %). - 2 cas de réactions dues à la perfusion de paclitaxel. - 1 cas de réaction due à la perfusion de cetuximab. - 2 cas de neuropathie périphérique.</p>

<p>KNOEDLER ASCO 2009 [12]</p>	<p>Phase II n=84 Evaluation de l'efficacité et de la toxicité de l'association cetuximab + docetaxel chez des patients ayant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou stade III/IV, métastatique ou en rechute, pré-traités par sels de platines</p>	<p>Cetuximab : dose initiale de 400 mg/m² puis 250 mg/m²/semaine, jusqu'à progression de la maladie. + docetaxel : 35 g/m², à J1, J8, J15 toutes les 4 semaines pour un maximum de 6 cycles.</p>	<p>Réponse partielle chez 10 patients (12 %). Stabilisation de la maladie chez 23 patients (27 %). Taux de contrôle de la maladie de 39 %. Médiane de survie sans progression de 4 mois (IC95 % : 2,9 - 5,1 mois).</p>	<p>Principales toxicités grade 3-4 : - perforation gastrique : 1 cas, - pneumonie : 7 cas. - mucites (non détaillé) - toxicités cutanées (non détaillé)</p>
<p>GIBSON ASCO 2009 [13]</p>	<p>Phase II n= 28, dont 27 éligibles. Résultats préliminaires. Evaluation de l'efficacité de l'association cetuximab + bevacizumab, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, métastatiques ou en rechute.</p>	<p>Cetuximab : dose initiale de 400 mg/m² puis 250 mg/m²/semaine. + Bevacizumab : 15 mg/kg tous les 21 jours.</p>	<p>25 patients évaluable pour la réponse. - Réponse partielle chez 5 patients (27 %). - Stabilisation de la maladie chez 14 patients - Progression de la maladie chez 6 patients. Survie sans progression : 2,8 mois. Médiane de survie globale : 8,1 mois.</p>	<p>Toxicités grade 3 : - hémorragie : 1 cas. - infections : 2 cas. - Hypertension : 2 cas. - Rash : 2 cas. - Dysphagie : 4 cas - Hypophosphatémie : 1 cas - Asthénie : 1 cas. 1 patient ayant eu une protéinurie grade 4. 1 patient décédé de pneumonie avec ischémie cardiaque possible.</p>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Argiris AE, Gibson MK, Heron DE, Smith RP, Ferris RL, Lai SY et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel \(T\), cisplatin \(P\), and cetuximab \(E\) followed by concurrent radiation \(X\), P, and E in locally advanced head and neck cancer \(HNC\). J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2008 May 20;26\(15_suppl\):6002.](#)
2. [Kuperman DI, Nussenbaum B, Thorstad W, Haughey B, Lewis J, Adkins D. Retrospective analysis of the addition of cetuximab to induction chemotherapy \(IC\) with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil \(TPF-C\) for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck \(LA-HNSCC\). J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2007 ; 25 : 6072.](#)
3. [Wanebo HJ, Ghebremichael M, Burtness B, Spencer S, Ridge J, Forastiere A, et al. Phase II evaluation of cetuximab \(C225\) combined with induction paclitaxel and carboplatin followed by C225, paclitaxel, carboplatin, and radiation for stage III/IV operable squamous cancer of the head and neck \(ECOG, E2303\) . J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2007 ; 25 : 6015.](#)
4. Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, William WN Jr, Glisson BS, Lin HY, Lewin JS, Ginsberg LE, Gillaspay KA, Massarelli E, Byers L, Lippman SM, Hong WK, El-Naggar AK, Garden AS, Papadimitrakopoulou V. Induction

chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase II prospective trial. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28(1):8-14.

5. [De La Garza JG, Granados M, Aguilar JL, Lavin J, Cabrera G, Maldonado F, et al. Phase II clinical trial preliminary report: Cetuximab, gemcitabine and simultaneous radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: Preliminary report. *J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\)* 2006 ; 24 : 15502.](#)
6. [Pfister DG, Su YB, Kraus DH, Wolden SL, Lis E, Aliff TB, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1072-8.](#)
7. [Langer CJ, Lee JW, Patel UA, Shin DM, Argiris AE, Quon H, et al. Preliminary analysis of ECOG 3303: Concurrent radiation \(RT\), cisplatin \(DDP\) and cetuximab \(C\) in unresectable, locally advanced \(LA\) squamous cell carcinoma of the head and neck \(SCCHN\). *J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\)* 2008 ; 26 : 6006.](#)
8. [Merlano MC, Numico G, Russi EG, Benasso M, Colantonio I, Vigna Taglianti R, et al. Cetuximab \(C-mab\) and chemo-radiation \(CT-RT\) for loco-regional advanced squamous cell carcinoma of the head and neck \(HNC\): A phase II study. *J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\)* 2007 ; 25 : 6043.](#)
9. [Vermorke JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, az-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2171-7.](#)
10. [Vermorke JB, Herbst RS, Leon X, Amellal N, Baselga J. Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum-based therapies. *Cancer* 2008 ; 112 : 2710-9.](#)
11. [Hitt R, Irigoyen A, Nunez J, Grau J, Garcia Saenz J, Pastor M, et al. Phase II study of combination cetuximab and weekly paclitaxel in patients with metastatic/recurrent squamous cell carcinoma of head and neck \(SCCHN\): Spanish Head and Neck Cancer Group \(TTCC\). *J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\)* 2007 ; 25 : 6012.](#)
12. [Knoedler MK, Gauler T, Matzdorff A, Jordan O, Schroeder M, Grenwald V, et al. Multicenter phase II study of cetuximab plus docetaxel in 84 patients with recurrent or metastatic, platinum-pretreated SCCHN. *ASCO* 2009, abstract n° 6048.](#)
13. [Gibson MK, Kies MS, Kim SW, Savvides P, Kotsakis A, Blumenschein GR, Worden F, et al. Cetuximab \(C\) and bevacizumab \(B\) in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma : An updated report. *ASCO* 2009 abstract n° 6049.](#)

Chimiothérapie des carcinomes localement avancés et /ou métastatiques, en rechute

- **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés ou métastatiques, en association au cisplatine, au 5-FU et à l'acide folinique**

Un essai de phase I-II et un essai de phase II de Caponigro [1-2], incluant respectivement 45 et 36 patients, publié en 2000 et 2002, ont évalué la triple association raltitrexed-cisplatine-5FU, avec l'adjonction d'acide folinique, avec pour le 2nd essai de Caponigro de 2001 [2], une comparaison à l'association cisplatine-methotrexate-5FU-acide folinique.

Pour l'essai de Caponigro de 2000, les taux de réponse observés ont été de 20 % pour la réponse complète, de 47 % pour la réponse partielle. Des neutropénies ont été observées avec toutes les posologies.

L'essai de Caponigro de 2002 [2], a comparé la triple association raltitrexed-cisplatine-5FU (bras A), avec l'adjonction d'acide folinique, et l'association cisplatine-methotrexate-5FU-acide folinique (bras B). Une analyse intermédiaire a été réalisée après l'inclusion de 36 patients dans chaque bras de traitement. Les taux de réponse ont été de 28 % pour la réponse complète, de 53 % pour la réponse partielle et pour le bras A. Pour le bras B, le taux de réponse complète a été de 8 %, le taux de réponse partielle de 34 %. Les toxicités observées dans les deux bras ont été surtout des neutropénies (toxicité la plus fréquente), avec des neutropénies grade 3-4 chez 45 patients sur 61 dans le bras A et 23 patients sur 36 dans le bras B.

Les données actuellement disponibles ne mettent pas en évidence un intérêt particulier de cette association et ne permettent pas d'évaluer de façon pertinente le rapport bénéfices-risques.

- **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatiques, en monothérapie**

Deux essais de phase II [3 ; 4], datant de 1998 et de 2000, incluant respectivement 27 et 24 patients, ont évalué l'usage du raltitrexed en monothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute ou métastatiques.

Dans l'essai de Samlowski et al [3], le taux de réponse globale observé a été de 3,7 %, et la médiane de survie globale de 6 mois. Une toxicité de grade 4 à type de diarrhée a été observée, ainsi qu'une toxicité de grade 5 avec atteinte de l'artère carotide.

Aucune réponse au traitement n'a été observée dans l'essai de Clarke [4]. La maladie était stable chez 5 patients avec une durée médiane de réponse de 188 jours et une médiane de survie de 101 jours.

Les données de ces deux essais ne permettent pas de démontrer une efficacité du raltitrexed en monothérapie et sont insuffisantes pour établir le rapport bénéfices-risques dans cette situation.

- **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatiques, en association au carboplatine**

Un essai de phase II de Galetta [5] publié en 2005 et incluant 32 patients, a évalué l'association raltitrexed-carboplatine en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute ou métastatiques.

Les résultats n'ont retrouvé qu'une réponse partielle chez 7 patients. Le temps médian jusqu'à progression a été de 4,2 mois et la médiane de survie de 9,8 mois. La maladie a été stable chez 10 patients et il y a eu une progression chez 13 patients.

Les données disponibles ne mettent pas en évidence un intérêt particulier de cette association et sont pas suffisantes pour une évaluation du rapport bénéfices-risques.

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés, en rechute après chirurgie et radiothérapie, en association au docetaxel et au cisplatine

Un essai de phase I-II de Jonhson-Buarque [6], présenté à l'ASCO 2006, a inclus 24 patients et a évalué l'association docetaxel-raltitrexed-cisplatine dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés et/ou en rechute.

Les résultats ne sont exprimés qu'en taux de réponse avec 3 réponses complètes et 19 réponses partielles. Le taux de toxicités grade 3-4 a été de 37,5 %, avec des réductions de posologies nécessaires chez les patients atteints. Un cas de neutropénie fébrile a été observé.

Les données disponibles concernant cette association sont insuffisantes pour permettre d'établir le rapport bénéfices-risques dans cette situation.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
CAPONIGRO 2000 [1]	Phase I-II n= 45 Evaluation de l'association par cisplatine/raltitrexed /5-FU et acide folinique, en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés ou métastatiques.	Cisplatine : dose initiale de 40 mg/m ² , suivi de raltitrexed : dose initiale de 2,5 mg/m ² à J1 + acide folinique : dose fixe de 250 mg/m ² suivi de 5-FU : dose initiale de 750 mg/m ² à J2. Traitement toutes les 2 semaines, pendant 8 cycles au maximum. Escalade de dose pour le cisplatine, le raltitrexed et le 5-FU, jusqu'à la dose toxique limitante.	Réponse complète : 20 %. Réponse partielle : 47 %. Taux de réponse globale de 67 % (IC 95 % : 51 % à 80 %). Réponse au traitement observée chez les 15 patients traités à la dose maximale tolérée (dose choisie pour la phase II) : avec 5 réponses complètes et 10 réponses partielles (réponse globale de 100 %).	Toxicité la plus fréquente : neutropénie, avec toutes les posologies.
CAPONIGRO 2002 [2]	Phase II n= 36 Evaluation de l'association par cisplatine/raltitrexed /5-FU et acide folinique, en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés ou métastatiques, chez des patients non pré-traités par chimiothérapie.	Première analyse après le recrutement de 36 patients évaluable dans chaque bras. Bras A (n=36) : Cisplatine : 60 mg/m ² + raltitrexed : 2,5 mg/m ² à J1 suivi de : -acide folinique : 250 mg/m ² + 5-FU : 900 mg/m ² , à J2	Analyse intermédiaire après inclusion de 36 patients dans chaque bras : Bras A : - 10 réponses complètes (28 %). - 19 réponses partielles (53 %). Taux de réponse globale : 81 %. Bras B : - 3 réponses complètes (8 %)	Toxicité la plus fréquente : neutropénie. Neutropénie grade 3-4 : - bras A : 45 patients sur 61. - bras B : 23 patients sur 36. 2 décès dans le bras B avec un décès lié à une mucite grade 4, et un décès lié à une toxicité rénale grade 4.

		<p>Bras B (n=36) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cisplatine : 65 mg/m² + methotrexate : 500 mg/m² à J1 <p>suivi de :</p> <ul style="list-style-type: none"> -acide folinique 250 mg/m² + 5-FU : 800 mg/m², à J2. <p>Traitements répétés toutes les 2 semaines.</p>	<p>- 12 réponses partielles (34 %).</p> <p>Taux de réponse globale de 42 %.</p> <p>Différence entre les 2 bras pour la réponse complète et le taux de réponse globale statistiquement significative (respectivement p=0,03 et p < 0,001).</p> <p>Recrutement se poursuivant jusqu'à 61 patients dans le bras A avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 13 réponses complètes - 34 réponses partielles. <p>Taux de réponse globale de 77 %. (IC 95 % : 64 % à 87 %).</p>	
SAMLOWSKI 1998 [3]	<p>Phase II n= 27</p> <p>Evaluation du raltitrexed en monothérapie, en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatiques.</p>	Raltitrexed administré en monothérapie.	<p>Taux de réponse globale : 3,7 % (IC 95 % : 0,1 % à 19 %).</p> <p>Survie médiane de 6 mois.</p>	<p>Nausées et vomissements minimes.</p> <p>Hématotoxicités non fréquentes.</p> <p>1 cas de diarrhée grade 4, avec sortie du patient de l'essai.</p> <p>1 cas d'atteinte de l'artère carotide (toxicité grade 5).</p>
CLARKE 2000 [4]	<p>Phase II n= 24</p> <p>Evaluation du raltitrexed en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, inopérable, en rechute ou métastatiques.</p>	Raltitrexed : 3 mg/m ² IV, toutes les 3 semaines, jusqu'à 6 cycles maximum.	<p>Aucune réponse complète ou partielle observée.</p> <p>Stabilisation de la maladie chez 5 patients, avec durée médiane de réponse de 188 jours (écart : 61-436).</p> <p>Médiane de survie pour l'ensemble des patients : 101 jours (écart : 20 à 436).</p>	Bonne tolérance générale.

<p>GALETTA 2005 [5]</p>	<p>Phase II n= 32 Evaluation de l'association carboplatine - raltitrexed en traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatiques.</p>	<p>Raltitrexed : 3 mg/m² IV, + carboplatine AUC5, toutes les 3 semaines.</p>	<p>115 cycles administrés au total, avec médiane de 3 cycles administrés par patient.</p> <p>Temps médian jusqu'à progression : 4,2 mois. Durée médiane de survie : 9,8 mois.</p> <p>Réponse partielle chez 7 patients (22 %). Stabilisation de la maladie chez 10 patients (31 %). Progression de la maladie chez 13 patients (48 %).</p>	<p>Neutropénie grade 3-4 : 8 patients (25 %).</p> <p>Anémie grade 3-4 : 2 patients.</p> <p>Thrombocytopénie chez 1 patient.</p> <p>Pas de toxicités grade 3-4 non hématologiques observées.</p> <p>1 cas d'hépatotoxicité grade 2 ayant conduit à la sortie du patient de l'essai.</p>
<p>JONHSON-BUARQUE ASCO 2006 [6]</p>	<p>Phase I-II n= 24 Evaluation de l'association raltitrexed-docetaxel-cisplatine, hebdomadaire, en traitement des carcinomes de la tête et du cou, localement avancés et en rechute, après chirurgie et radiothérapie.</p>	<p>Docetaxel : 35 mg/m² + raltitrexed : 1 mg/m² + cisplatine : 25 mg/m² à J1, J8 et J15, suivi d'une semaine sans administration, pendant 3 à 6 cycles.</p>	<p>Taux de réponse globale : 91,6 %, avec 3 réponses complètes et 19 réponses partielles.</p>	<p>Toxicités grade 3-4 chez 37,5 % des patients, avec nécessité d'une réduction des posologies chez ces patients.</p> <p>1 cas de neutropénie fébrile.</p> <p>Pas de décès lié au traitement observé.</p>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Caponigro F, Comella P, Rivellini F, Avallone A, Budillon A, Di GE et al. Cisplatin, raltitrexed, levofolinic acid and 5-fluorouracil in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase I-II trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group \(SICOG\). Ann Oncol 2000 May;11\(5\):575-80.](#)
2. [Caponigro F, Rosati G, De RP, Avallone A, De R, V, De LL et al. Cisplatin, raltitrexed, levofolinic acid and 5-fluorouracil in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II randomized study. Oncology 2002;63\(3\):232-8.](#)
3. [Samlowski WE, Lew D, Kuebler PJ, Kolodziej MA, Medina JE, Mangan KF et al. Evaluation of Tomudex in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. Invest New Drugs 1998;16\(3\):271-4.](#)
4. [Clarke SJ, Zalberg J, Olver I, Mitchell PL, Rischin D, Dalley D et al. Open label, multi-centre phase II study of raltitrexed \("Tomudex"\) in patients with inoperable squamous-cell carcinoma of head and neck. Ann Oncol 2000 February;11\(2\):239-41.](#)

5. [Galetta D, Giotta F, Rosati G, Gebbia V, Manzione L, Di BM et al. Carboplatin in combination with raltitrexed in recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A multicentre phase II study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale \(G.O.I.M.\). Anticancer Res 2005 November;25\(6C\):4445-9.](#)
6. [Johnson-Buarque EJ, Sr. Phase I/II trial of induction chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma \(LAHNC\) and recurrent disease \(RD\) after surgery/radiotherapy with weekly docetaxel \(D\), tomudex \(T\) and cisplatin \(P\)--DTP. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2006 June 20;24\(18_suppl\):15536.](#)

EXPERTS ET GROUPES DE TRAVAIL AYANT PARTICIPÉ À CES TRAVAUX

Groupe Médico-Pharmaceutique

Groupe de Travail Ad Hoc « ORL » :

David COEFFIC, coordonateur du groupe de travail ad hoc « cancers ORL », oncologue médical, Grenoble

Xavier ARMOIRY, pharmacien, Lyon
Dominique BREILH, pharmacien, Bordeaux
Claude LINASSIER, onco-hématologue, Tours
Frédéric ROLLAND, oncologue médical, Nantes

Christian RICHE, responsable
« pharmacovigilance », pharmacologue, Brest

David ASSOULINE, oncologue médical, Grenoble
Alain ASTIER, pharmacien, Créteil
Thierry CONROY, oncologue médical, Nancy
Stéphane CULINE, oncologue médical, Créteil
Fabienne DIVANON, pharmacien, Caen
Jean-Yves DOUILLARD, oncologue médical, Nantes
Pierre FUMOLEAU, oncologue médical, Dijon

Jean GENEVE, oncologue médical, Paris
Marie-Caroline HUSSON, pharmacien, Paris
Norbert IFRAH, onco-hématologue, Angers
Dominique JAUBERT, oncologue médical, Bordeaux
Jean-François LATOUR, pharmacien, Lyon
Samuel LIMAT, pharmacien, Besançon
Isabelle MADELEINE-CHAMBRIN, pharmacien, Paris
Michel MARTY, oncologue médical, Paris
Pierre MONGIAT-ARTUS, urologue, Paris
Catherine MONTAGNIER-PETRISSANS, pharmacien, Paris
Aline MOUSNIER, pharmacien, Nice
Catherine OLLIVIER, pharmacien, Caen
Muriel PAUL, pharmacien, Créteil
Frédéric PINGUET, pharmacien, Montpellier
Christine PIVOT, pharmacien, Lyon
Eric PUJADE-LAURINE, oncologue médical, Paris
Marie-Claude SAUX, pharmacien, Pessac
Jean-François TOURNAMILLE, pharmacien, Tours
Marie-Christine WORONOFF, pharmacien, Besançon

Comité de Lecture

Jean BOURHIS, radiothérapeute, Villejuif
Odile BRUN, radiothérapeute, Grenoble
Jean-Louis LEFEBVRE, chirurgien ORL, Lille

Stéphanie PARAT, pharmacien, Lyon
Danielle PREBAY, pharmacien, Strasbourg

AFSSAPS : Le *GTOH* (Groupe de Travail en Onco-Hématologie) du 9 juillet 2010 présidé par Laurent Mignot, le *Comité de Qualification* du 7 septembre 2010 présidé par Christian Riché et la *Commission d'AMM* du 23 septembre 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 22 septembre 2010 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 Mourlat, pharmacien, chargé de projet.