



Association Nationale des Neuro-Oncologues d'Expression Française

**RECOMMANDATIONS POUR L'ADMINISTRATION
DES THERAPIES SYSTEMIQUES
EN NEURO-ONCOLOGIE ADULTE**

Version 1, Juin 2015

Coordonné par (ordre alphabétique)

Docteur Emilie LE RHUN, Neuro-oncologue, Service de Neuro-oncologie, CHRU de Lille

Docteur Nicolas SIMON, Pharmacien, Institut de Pharmacie, CHRU de Lille

Mme Corinne TISON, Infirmière, Service de Neuro-oncologie, CHRU de Lille

Docteur Michèle VASSEUR, Pharmacien, Institut de Pharmacie, CHRU de Lille



Ce document est soutenu par la Société Française de Pharmacie Clinique

OBJECTIF DE CE GUIDE :

Chez l'adulte, plus de 5000 tumeurs primitives malignes cérébrales sont diagnostiquées chaque année en France (InCa 2013). Cependant, si la prise en charge chirurgicale, les visites de contrôle après IRM et les décisions thérapeutiques sont effectuées dans différents sites référents, l'administration des traitements est généralement réalisée dans le centre d'oncologie de rattachement à proximité du domicile du patient afin de limiter les déplacements.

L'objectif de ce travail est de réaliser un guide sur les règles de bonne administration des traitements en neuro-oncologie, dans le but d'harmoniser les pratiques dans les différents établissements pratiquant la neuro-oncologie. Il est notamment élaboré pour aider le personnel infirmier dans la gestion des traitements de neuro-oncologie.

METHODOLOGIE :

- Composition d'un groupe coordonnateur pluridisciplinaire (médecins, pharmaciens, infirmières),
- Elaboration par les rédacteurs d'une première ébauche d'après les données des principales études cliniques internationales disponibles sur Pubmed ayant évalué les différents principes actifs (études de cohortes, études de phase II, études de phase III publiées en langue anglaise).
- Rédaction par les coordonnateurs et un premier groupe de relecteurs,
- Intégration des commentaires,
- Relecture auprès d'un groupe élargi,
- Intégration des commentaires,
- Approbation par le comité scientifique de l'ANOCEF,
- Validation du guide lors de l'AG ANOCEF Amiens 2015,
- Diffusion du guide sur les sites Internet de l'ANOCEF et de la SFPC.

GROUPE DE TRAVAIL (par ordre alphabétique) :

REDACTEURS :

<u>Pharmaciens</u>	CANONGE Jean-Marie, PH DEMORE Béatrice, MCU-PH NERICH Virginie, MCU-PH SIMON Nicolas, MCU-PH VASSEUR Michèle, PH	Pharmacie, IUCT, Toulouse Pharmacie, CHU, Nancy Pharmacie, CHRU, Besançon Pharmacie, CHRU, Lille Pharmacie, CHRU, Lille
<u>Médecins</u>	AHLE Guido, PH BLONSKI Marie, PH BOONE Matthieu, PH DHARANCY Sébastien, PU-PH DI STEFANO Anna Luisa, CCA FRAPPAZ Didier, PH GUILLAMO Jean Sébastien, PU-PH LE RHUN Emilie, PH PROVOT François, PH TABOURET Emeline, CCA VAULEON Elodie, PH	Neurologie, CH, Colmar Neurologie, CHU, Nancy Neuro-oncologie, CHU, Amiens Hépatologie, CHRU, Lille Neurologie, La Salpêtrière, Paris Oncologie, CLCC, Lyon Neurologie, CHU, Caen Neurochirurgie, CHRU, Lille Néphrologie, CHRU, Lille Neurologie, CHU, Marseille Oncologie, CLCC, Rennes
<u>Infirmières</u>	HERLEMONT Marion RAVIN Mylène TISON Corinne	Neurologie, CH, Valenciennes Neuro-oncologie, La Salpêtrière, Paris Neuro-oncologie, CHRU, Lille

RELECTEURS (Par ordre alphabétique)

<u>Pharmaciens</u>	DANICOURT-BARRIER Frédérique, PH ETIENNE-SELLOUM Nelly, PHA SIMON-OSTOJSKI Elodie, Assistante TREVIS Sophie, PH	Pharmacie, CH, Dunkerque Pharmacie, CLCC, Strasbourg Pharmacie, CHRU, Lille Pharmacie, CHU, Clermont-Ferrand
<u>Médecins</u>	AMIEL BENOUAICH Alexandra, PH CARTALAT CAREL Stéphanie, PH CHAUFFERT Bruno, PU-PH CHINOT Olivier, PU-PH DAGAIN Arnaud, PU-PH DUBOIS François, PH GUILLOTON Laurent, PH HOANG XUAN Khê, PU-PH IDBAH Ahmed, PH LAIGLE-DONADEY Florence, PH LEBRUN FRENAY Christine, PH RAMIREZ Carole, PH RICARD Damien, PU-PH TAILLANDIER Luc, PU-PH	Neurologie, CHU, Toulouse Neurologie, CHU, Lyon Oncologie médicale, CHU, Amiens Neurologie, CHU, Marseille Neurochirurgie, HIA St Anne, Toulon Neuro-oncologie, CHRU, Lille Neurologie, CHU, Lyon Neuro-oncologie, La Pitié-Salpêtrière, Paris Neuro-oncologie, La Pitié-Salpêtrière, Paris Neuro-oncologie, La Pitié-Salpêtrière, Paris Neurologie, CHU, Nice Neurochirurgie, CHRU, Lille Neurologie, HIA Val de Grâce, Paris Neurologie, CHU, Nancy
<u>Infirmiers</u>	BERGOT Lydie BIFARELLA Fanny DOUCY Benjamin DROUART Alice MELLOTT Oriane PIERCHON Isabelle SZUCZREK Caroline	Neurochirurgie, CHU, Brest Neurologie, CH, Valenciennes Neuro-oncologie, CHRU Lille Neurologie, CH, Valenciennes Neuro-oncologie, CHRU, Lille Soins de support, CH, Valenciennes Neurologie, CH, Valenciennes

TABLES DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	9
GENERALITES	10
GENERALITES SUR L'ADMINISTRATION DES TRAITEMENTS EN NEURO-ONCOLOGIE	10
REGLES DE BONNES PRATIQUES POUR LES TRAITEMENTS INTRAVEINEUX	13
REGLES DE BONNES PRATIQUES POUR LES TRAITEMENTS PER OS	15
APRES ADMINISTRATION DES TRAITEMENTS	16
TEMOZOLOMIDE (TEMODAL®)	17
RAPPELS	17
CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION	18
ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE	19
ORDONNANCES DE SORTIE	21
TABLEAUX D'ADMINISTRATIONS	22
LOMUSTINE (CCNU®, BELUSTINE®)	23
RAPPELS	23
CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION	24
ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE	24
ORDONNANCES DE SORTIE	25
PROCARBAZINE (NATULAN®), CCNU OU LOMUSTINE (BELUSTINE®), VINCRIStINE (ONCOVIN®) (OU PROTOCOLE PCV)	26
RAPPELS	26
CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION	28
ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE	28
ORDONNANCES DE SORTIE	31
TABLEAUX D'ADMINISTRATION	32
FOTEMUSTINE (MUPHORAN®)	33
RAPPELS	33
CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION	34
ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE	35
ORDONNANCES DE SORTIE	35
TABLEAU D'ADMINISTRATION	36
CARBOPLATINE	37
RAPPELS	37
CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION	38
ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE	39
ORDONNANCES DE SORTIE	39
TABLEAU D'ADMINISTRATION	40
CARBOPLATINE – ETOPOSIDE	41
RAPPELS SUR LE CARBOPLATINE (CF. CHAPITRE DEDIE)	41
RAPPELS SUR L'ETOPOSIDE	41

CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION	42
ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE	43
ORDONNANCES DE SORTIE	44
TABLEAU D'ADMINISTRATION	44
BEVACIZUMAB (AVASTIN®)	45
RAPPELS SUR BEVACIZUMAB (AVASTIN®)	45
CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION	46
ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE	49
ORDONNANCES DE SORTIE	50
TABLEAUX D'ADMINISTRATION	51
BEVACIZUMAB – TEMOZOLOMIDE (AVASTIN® - TEMODAL®)	53
RAPPELS, CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION	53
ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE	53
ORDONNANCES DE SORTIE	55
TABLEAUX D'ADMINISTRATION	56
BEVACIZUMAB – LOMUSTINE (AVASTIN® -BELUSTINE®)	57
RAPPELS, CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION	57
ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE	57
ORDONNANCES DE SORTIE	59
TABLEAUX D'ADMINISTRATIONS	59
BEVACIZUMAB – FOTEMUSTINE (AVASTIN® - MUPHORAN®)	64
RAPPELS, CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION	64
ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE	64
ORDONNANCES DE SORTIE	65
TABLEAUX D'ADMINISTRATION	67
BEVACIZUMAB – CARBOPLATINE (AVASTIN® – CARBOPLATINE)	69
RAPPELS, CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE VALIDATION DE LA PRESCRIPTION	69
ADMINISTRATION BEVACIZUMAB (AVASTIN®) ET CARBOPLATINE ET SURVEILLANCE	69
ORDONNANCES DE SORTIE	69
TABLEAUX D'ADMINISTRATIONS	71
GESTION DES PRINCIPALES TOXICITES	73
NAUSEES – VOMISSEMENTS	73
TOXICITE HEMATOLOGIQUE	75
TOXICITE HEPATIQUE	77
TOXICITE RENALE	79
HYPERTENSION ARTERIELLE	82
LES RISQUES EN CAS D'EXTRAVASATION	83

AVERTISSEMENT

Les informations contenues dans ces recommandations contiennent des options que vous devez apprécier, sous votre responsabilité, en fonction de l'état clinique pathologique de votre patient. En effet, l'utilisation de ces informations s'effectue sur le fondement des principes déontologiques fondamentaux d'indépendance et d'exercice personnel de la médecine. Ces recommandations ne se substituent ni aux données officielles obtenues dans les dictionnaires médicaux reconnus (ex : le dictionnaire Vidal®) ni à l'avis des praticiens de votre service. Certains médicaments existent sous forme de génériques. Les noms commerciaux des principes sont rappelés à titre indicatif. Les médicaments anticancéreux sont soumis à prescription restreinte.

Les recommandations ont été élaborées par des professionnels de santé sur la base de leur expertise de l'état des connaissances médico-scientifiques au moment de leur rédaction, et de la rigueur qui préside à l'élaboration de tout référentiel médical.

Toutefois, compte tenu de l'évolution de la recherche et de la pratique médicale, il ne peut être exclu qu'au moment où vous prenez connaissance de ces recommandations et où vous décidez de l'utiliser dans le cadre de votre pratique médicale, les données soient incomplètes, obsolètes ou inexacts le temps que ce document soit mis à jour. Une actualisation annuelle est prévue. En cas de publication susceptible de modifier significativement les pratiques, une mise à jour d'urgence sera faite et les membres des sociétés savantes seront invités par mail à se référer au document actualisé.

PRESENTATION DU DOCUMENT

****Pour chaque agent ou combinaison d'agent, le chapitre est détaillé selon le plan suivant :***

- Rappels
 - Présentation
 - Effets indésirables (les principaux mais aussi des effets indésirables « également rapportés », sous-entendu moins fréquents).

- Conditions cliniques et biologiques et radiologiques de validation de la prescription
 - Conditions cliniques
 - Conditions biologiques
 - Conditions radiologiques

- Administration et surveillance
 - Protocole d'administration

- Ordonnances de sortie
 - Pendant la radiothérapie-chimiothérapie concomitante
 - Pendant la chimiothérapie adjuvante
 - Ordonnance pour la surveillance biologique
 - Ordonnance de médicaments pour la rétrocession hospitalière ou la dispensation en officine de ville
 - Ordonnance d'anti-émétique

- Tableaux d'administration

LISTE DES ABREVIATIONS

ALAT :	Alanine aminotransferase
ASAT :	Aspartate aminotransferase
AUC :	Area under the time-concentration curve (aire sous la courbe)
BNP :	Brain natriuretic peptide
C :	Cure ou cycle
CCI :	Cathéter à chambre implantable (couramment appelé « PAC »)
CECOS :	Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains
CPK :	Créatine phosphokinase
CMV :	Cytomégalovirus
CRP :	C-reactive protein
ECG :	Electrocardiogramme
Gamma GT :	Gamma glutamyl transpeptidase
H :	Heure
HSV :	Herpes Simplex virus
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
IV :	Intraveineux
J :	Jour
NFS :	Numération formule sanguine
PAL :	Phosphatase alcaline
SaO ₂ :	Saturation en oxygène
TA :	Tension artérielle
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine
VZV :	Virus varicelle zona

GENERALITES

Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie

Ce chapitre préambule décrit la surveillance minimale à effectuer lors de l'administration d'un traitement de neuro-oncologie. Le médecin peut demander des examens complémentaires en fonction :

- du type de chimiothérapie (cf. : règles de bonnes pratiques),
- des effets indésirables,
- de l'évolution clinique du patient.

Toxicité gonadique : vérifier avec l'oncologue référent que les patients en âge de procréer ont été informés du risque avant de débuter toute chimiothérapie.

- Chez l'homme : oligo-azoospermie parfois définitive en cas de première administration de chimiothérapie. Vérifier avec le médecin si un prélèvement a été réalisé au CECOS (à tracer lors de la RCP);
- Chez la femme : aménorrhée, ménopause chimio-induite en fonction de l'âge (le médecin peut proposer la conservation d'ovocytes, d'ovaires ou d'embryons).

Bilan sanguin :

Il doit être réalisé et récupéré dans les 24 à 72 heures avant la cure.

En général, les chimiothérapies peuvent être administrées lorsque :

- Le taux de plaquettes $\geq 100\ 000 /\text{mm}^3$
- Le taux de polynucléaires neutrophiles $\geq 1500/\text{mm}^3$
- Les ASAT, ALAT, Phosphatase alcaline $\leq 2,5$ fois la norme supérieure : OK pour administrer
 - Si $> 2,5$ et < 5 fois la norme supérieure : administration possible du médicament. Commencer les investigations hépatiques

- Si > 5 fois la norme supérieure : pas d'administration. Nécessité d'investigations hépatiques (cf. gestion des toxicités hépatiques)
- L'INR, bilirubine \leq 1,5 fois la limite haute de la norme (cf. gestion des toxicités hépatiques)
- La créatinine : chez les patients dénutris, ou âgés, la valeur de créatininémie peut conduire à une mauvaise estimation des doses calculées (notamment pour le carboplatine)

Evaluation clinique :

A réaliser avant chaque cure administrée en hôpital de jour, notamment :

- Surveillance de l'état général

- Vérification du poids. Il est important de peser le patient avant chaque administration de chimiothérapie, les doses étant calculées en mg/m² ou mg/kg. En cas de variation du poids de $\pm 10\%$ par rapport au dernier poids de référence, le médecin pourra réajuster les doses. La surface corporelle peut être limitée à 2 m², selon les habitudes du service. Pour les patients aux corpulences extrêmes (maigreur importante, surpoids ou obésité), en l'absence de recommandations générales, il peut être proposé d'adapter la posologie au cas par cas et selon le médicament considéré.
- Vérification de la tension artérielle, du pouls,
- Recherche de pathologies associées,
- Surveillance du risque infectieux, vérifier l'absence d'hyperthermie ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), de signes cliniques d'infection (frissons, de toux, de maux de gorge, de signes d'infection urinaire, éruption cutanée).

**En présence de signe particulier, il est nécessaire de prévenir le médecin qui décidera de la conduite à tenir.*

- Surveillance neurologique afin d'éliminer toute aggravation

- Effectuer une surveillance neurologique standard (surveillance de la conscience, de la motricité et de la sensibilité, des pupilles, du langage, de la cognition, de la coordination et de la marche)
- Faire une évaluation de l'état du patient pendant l'intercure : modification des signes cliniques, évaluation de la tolérance clinique et biologique du traitement
- Rechercher toute apparition brutale :
 - de céphalées inhabituelles ou ne cédant pas aux traitements antalgiques standards (paracétamol, ibuprofène ou autres AINS),
 - d'aggravation ou d'apparition d'un ou de plusieurs déficits neurologiques,
 - d'épisodes évocateurs de crises d'épilepsie.

NB : Le contrôle de l'**IRM cérébrale se fait généralement tous les 2, 3 voire 4 mois, selon l'avis du médecin référent du patient**. En cas d'aggravation clinique, il se peut que le médecin demande une IRM plus rapprochée.

- Surveillance des traitements en cours

Le traitement pris par le patient au domicile et les éventuelles modifications récentes doivent être notées afin de pouvoir évaluer :

- leur efficacité sur les symptômes traités et réadapter les doses si nécessaire
- les risques d'interactions avec la chimiothérapie / thérapie ciblée, notamment par induction ou inhibition enzymatique (enzymes de la phase I (ex : Cyochromes P450 3A4) ou de la phase II (ex : uridine glucuronyltransférases) des étapes de biotransformation, interaction au niveau de la P-gp (ex : antiépileptiques, anticoagulants, antiprotéases du VIH, certaines plantes telles que le Millepertuis)
- l'apparition d'effets indésirables spécifiques à chaque médicament.

Remarque : Une attention particulière doit être portée aux traitements corticoïdes dont toute modification de dose doit être notée car elle fait partie des critères de

réponse au traitement oncologique. La dose minimale efficace de corticoïdes doit toujours être recherchée.

Règles de bonnes pratiques pour les traitements intraveineux

Avant l'administration des traitements, l'infirmière doit vérifier :

- L'état du dispositif d'abord veineux ou de l'état veineux (pose du CCI avant de débiter toute chimiothérapie intraveineuse dans la mesure du possible). Tout doute sur la possibilité d'utiliser ce dispositif doit être levé avant le branchement de la chimiothérapie. Dans certaines circonstances et après avis médical, certains médicaments peuvent être administrés par voie veineuse périphérique (en attendant la pose du CCI). Les risques liés à l'extravasation et leur prise en charge sont abordés à la fin du document.
- La concordance entre l'identité du patient et celle notée sur la poche de traitement,
- La concordance entre le médicament et la dose notée sur l'étiquette de la poche et celles de la prescription,
- L'intégrité du conditionnement (poche pour perfusion, seringue ou autre), le solvant (G5%, NaCl 0,9%), le mode de conservation du produit et la date limite d'utilisation.

L'administration :

- Mettre une tenue adaptée aux cytotoxiques selon le protocole en vigueur dans l'établissement (cf. procédure spécifique),
- Repérer le capital veineux (afin de limiter le risque d'extravasation il est préférable de proposer au patient un CCI),
- S'assurer du retour veineux avant la pose et entre chaque administration de cytotoxique,
- Respecter le débit d'administration. L'utilisation de pompes à perfusion est à privilégier,

- Procéder au rinçage de la veine avant et après chaque administration de cytotoxique. Attention à ce que l'opération de rinçage soit faite avec suffisamment de solution (au moins entre 20 et 30 mL).

Règles de bonnes pratiques pour les traitements per os

- Les gélules ou comprimés sont à manipuler avec des gants par le personnel soignant. Les femmes enceintes sont invitées à ne pas manipuler ces médicaments pour les préparer aux malades,
- Les gélules ou les comprimés **ne doivent** pas être **ouverts, écrasés, ni mâchés**. Les gélules ou comprimés sont à administrer avec un grand verre d'eau. Il est nécessaire de bien rincer la bouche après administration,
- Si la dose prescrite ne correspond pas à un multiple du dosage par unité de prise (gélule ou comprimé), elle sera arrondie au multiple le plus proche du dosage pour éviter de devoir broyer ou casser les formes pharmaceutiques,
- Si des **vomissements** surviennent après l'administration de la dose **ne pas redonner une 2^{ème} dose**,
- Si la prise se fait au domicile du patient (exemple : témozolomide, procarbazine), les gélules ou les comprimés doivent être conservés dans un endroit sécurisé (hors de portée des enfants et des animaux domestiques),
- Si des gélules ou des comprimés ne sont pas utilisés, elles doivent être rapportées à la pharmacie dans leur emballage ou rapporter l'emballage. En aucun cas le produit ne doit être jeté dans la poubelle ménagère.

NB : Les causes de non prise de médicament peuvent être abordées par le patient au moment de la remise des comprimés à la pharmacie ou en consultation médicale ou lors du passage à l'hôpital de jour.

Après administration des traitements

- Donner les ordonnances de bilan sanguin pour la surveillance biologique et/ou d'antiémétiques
- Donner la date du rendez-vous pour la prochaine cure en respectant l'intervalle de temps entre 2 cures de chimiothérapie (J1 = ...),
- Le nombre de cycles sera déterminé par le médecin référent du patient en fonction de l'évolution et de la tolérance clinique et de dernières données de la science.

NB : Ne jamais avancer une cure de chimiothérapie **sauf sur avis médical**

TEMOZOLOMIDE (TEMODAL®)

Témozolomide concomitant à la radiothérapie : 75 mg/m²/jour tous les jours de la semaine (y compris samedi, dimanche et jours fériés)

Témozolomide adjuvant : 150 à 200 mg/m² pendant 5 jours consécutifs tous les 28 jours

Bibliographie : Stupp et al., 2005 ; Wick et al., 2009

Rappels

Présentation

Le témozolomide (Témodal® ou générique) est un agent alkylant.

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Gélules	5, 20, 100, 140, 180, 250 mg (bte 5 gélules)	< 30°C
Solution pour perfusion	2,5 mg/mL (100 mg)	2 – 8°C

Uniquement disponible en pharmacie hospitalière en rétrocession.

Effets indésirables

Les plus fréquents :

- Toxicité digestive : **nausées, vomissements**, perte d'appétit voire anorexie (perte de poids), **constipation**, stomatite, candidose buccale pouvant atteindre tout le tube digestif (surtout en association avec la radiothérapie),
- Toxicité hématologique : **thrombopénie**, leucopénie, neutropénie (nadir entre 21-28 jours), anémie,
- **Fatigue**, céphalées.

Egalement rapportés :

- dysgueusie,
- toxicité hépatique avec augmentation des enzymes hépatiques (gamma GT, notamment), de la bilirubine (cholestase, cytolyse),
- troubles oculaires à type de vue brouillée,
- troubles respiratoires : toux, dyspnée, fibrose pulmonaire, pneumonie imputable à *Pneumocystis jiroveci* (surtout en association avec la radiothérapie et les corticoïdes),
- réactions allergiques, prurit, éruptions cutanées, rarement alopecie,

Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription

Conditions cliniques

- Surveillance de l'état clinique,
- Surveillance neurologique afin d'éliminer toute aggravation,
- Surveillance des traitements en cours.

** Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

Conditions biologiques

** Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

Conditions radiologiques

- Attention à vérifier la date de la réalisation de la dernière IRM
- S'assurer que le traitement reste indiqué si une nouvelle imagerie a été réalisée (à valider avec le médecin)

Administration et surveillance

Protocole radiothérapie-chimiothérapie concomitante

Radiothérapie 5 jours / 7 (60 Grays en fractions de 2 Grays) pendant une durée théorique de 6 semaines.

Témozolomide 75 mg/m² de J1 à J42 pendant la durée de la radiothérapie.

La surface corporelle est limitée à 2m².

Il est généralement associé à une prévention de la pneumocystose par **sulfaméthoxazole-triméthoprim** (Bactrim forte[®]) 3 fois par semaine pendant 6 semaines ou aérosols de pentamidine (Pentacarinat[®]) (1 fois par mois) (ou en réserve atovaquone (Wellvone[®]) 750 mg x 2/j)

L'administration de sétron concomitante au témozolomide 75 mg/m² pendant la radiothérapie n'est, la plupart du temps, pas systématique. En cas de nausées un antiémétique antidopaminergique (ex : métoclopramide ou métopimazine) est généralement proposé en première intention.

Prise de témozolomide :

Témozolomide (Témodal[®] ou générique) à prendre :

- **1 heure avant la séance de radiothérapie**
- **à prendre à distance d'un repas (au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après) avec un grand verre d'eau**
- **si un antiémétique de type sétron est nécessaire, celui-ci sera pris au moins 45 minutes avant la prise de Témozolomide**

EXEMPLE :

Radiothérapie à 14h = repas à 10h00, témozolomide à 13h, (antiémétique type sétron à 12h si prescrit).

Pour les 2 jours sans radiothérapie prendre témozolomide 24h après celui de la veille, à distance de 3h du repas (avec l'antiémétique si nécessaire 1h avant).

Après la phase de radiothérapie – témozolomide concomitant, une pause de 4 semaines est réalisée avant le témozolomide adjuvant.

Protocole témozolomide (Témodal[®] ou générique) adjuvant ou monothérapie

Un cycle = 28 jours (J1 = J29)

Différents schémas existent, le plus utilisé est le schéma 5 jours sur 28 :

témozolomide 1 fois par jour pendant 5 jours consécutifs (J1 – J5) tous les 28 jours

Dose : 150 mg/m² pour le cycle 1

200 mg/m² pour le cycle 2 et les suivants (si bonne tolérance du cycle 1)

D'autres schémas ont également été décrits, mais sont moins utilisés :

- **75 mg/m²/jour en continu**
- **150 mg/m² de J1 à J5 et de J15 à J19 tous les 28 jours**
- **150 mg/m², 7 jours ON – 7 jours OFF**
- **100 mg/m², 21 jours sur 28**

(Wick et al., 2009 ; Perry et al., 2010 ; Weller et al., 2010 ; Gilbert et al. 2013, Wick et al., 2012)

La surface corporelle est limitée à 2 m². La dose maximale de témozolomide ne doit pas excéder 400 mg/jour.

Les doses peuvent être diminuées généralement par paliers de 50 mg/m², ou la cure retardée selon les effets indésirables observés lors du cycle précédent (décision médicale).

Prise de témozolomide : le matin à jeun ou le soir à distance du repas.

Le matin à jeun :

- 1) Prendre un antiémétique type sétron (par exemple : ondansétron (Zophren[®]) 4 mg ou granisétron (Kytril[®]) 1 mg. La dose pourra être augmentée par le médecin si nécessaire au cycle suivant.
- 2) **Attendre au moins 45 minutes après la prise de l'antiémétique** et prendre les gélules de témozolomide (Témodal[®]) prescrites avec un grand verre d'eau.
- 3) **Attendre au moins 30 minutes après** la prise de témozolomide (Témodal[®]) prendre le petit déjeuner et les autres traitements.

EXEMPLE :

7h30 sétron (ondansétron (Zophren[®]) 4 mg ou granisétron (Kytril[®]) 1 mg)
8h30 témozolomide (Témodal[®])
9h00 petit déjeuner et autres traitements

Après le repas du soir :

- 1) Prendre le repas et les traitements du soir.
- 2) Attendre 1 à 2 heures après le repas et prendre un antiémétique type sétron (par exemple : ondansétron (Zophren[®]) 4 mg ou granisétron (Kytril[®]) 1 mg). La dose pourra être augmentée par le médecin si nécessaire au cycle suivant.
- 3) **1 heure après la prise de l'antiémétique** donner les gélules de témozolomide (Témodal[®])

EXEMPLE :

19h00 Repas et autres traitements
21h00 Sétron (ondansétron (Zophren[®]) 4 mg ou granisétron (Kytril[®]) 1 mg)
22h00 témozolomide (Témodal[®])

Ordonnances de sortie

Pendant la radiothérapie-chimiothérapie concomitante

Ordonnance de témozolomide pour la rétrocession en pharmacie hospitalière

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ambulatoire

Numération formule sanguine (NFS), plaquettes : hebdomadaire

Bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine) : tous les 28 jours

Pendant la chimiothérapie adjuvante

Ordonnance de témozolomide pour la rétrocession en pharmacie hospitalière

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ambulatoire :

NFS, plaquettes et bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine) une fois par mois dans les 24 à 48 heures avant la reprise du cycle suivant. La fréquence des bilans pourra être adaptée par le médecin référent.

Pour le premier cycle, un bilan est recommandé au bout de 21 jours (nadir) et la veille de la reprise du traitement.

Ordonnance d'antiémétiques

Antiémétique type sétron (par exemple : ondansétron (Zophren[®]) 4 mg ou granisétron (Kytril[®]) 1 mg sur ordonnance pour produit d'exceptions pour dispensation en officine de ville

Tableaux d'administrations

PROTOCOLE TEMOZOLOMIDE ADJUVANT (prise le matin)

DCI et produit	Dose/j	Voie	Chrono	Commentaires
Ondansétron (Zophren [®]) Ou granisétron (Kytril [®])	4 mg 1 mg	Orale	00h00	Le matin à jeun
Témozolomide (Témodal [®])	150 – 200 mg/m ²	Orale	01h00	Avec un grand verre d'eau Ne pas ouvrir les gélules, ni les mâcher
			01h30	Possibilité de prendre un petit déjeuner 30 minutes après la prise du témozolomide (Témodal [®]) et le traitement habituel

PROTOCOLE TEMOZOLOMIDE ADJUVANT (prise le soir)

DCI et produit	Dose/j	Voie	Chrono	Commentaires
			00h00	Prise du repas et des traitements du soir
Ondansétron (Zophren [®]) Ou Granisétron (Kytril [®])	4 mg 1 mg	Orale	02h00	
Témozolomide (Témodal [®])	150 – 200 mg/m ²	Orale	03h00	Avec un grand verre d'eau Ne pas ouvrir les gélules, ni les mâcher

LOMUSTINE (CCNU®, BELUSTINE®)

Lomustine : 90 – 110 mg/m² toutes les 6 semaines

Bibliographie : Wick et al., 2010 ; Taal et al., 2013 ; Batchelor et al., 2013

Rappels

Présentation

Lomustine (CCNU® ou Bélustine®) est un agent alkylant (nitroso-urée).

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Gélules	40 mg (bte 5 gélules)	< 25°C

Uniquement disponible en pharmacie hospitalière

Effets indésirables

Les plus fréquents:

- Toxicité hématologique : retardée (nadir entre 4 et 6 semaines) et cumulative (la toxicité plaquettaire et leucocytaire s'accroît avec la répétition des doses), portant sur les trois lignées sanguines,
- Toxicité digestive : nausées, vomissements,
- Toxicité hépatique avec augmentation des enzymes hépatiques, des Gamma GT.

Egalement rapportés :

- **Rare alopecie**, stomatite,
- Aménorrhée et azoospermie,
- Troubles respiratoires (fibrose pulmonaire).

Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription

Conditions cliniques

- Surveillance de l'état clinique,
- Surveillance neurologique afin d'éliminer toute aggravation,
- Surveillance des traitements en cours.

** Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

Conditions biologiques

- *Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

Conditions radiologiques

- Attention à vérifier la date de la réalisation de la dernière IRM
- S'assurer que le traitement reste indiqué si une nouvelle imagerie a été réalisée (à valider avec le médecin)

Administration et surveillance

Lomustine (CCNU[®] ou Bélustine[®]) se donne par voie orale **toutes les 6 semaines,**

Un cycle = 6 semaines

La dose de lomustine (CCNU[®] ou Bélustine[®]) administrée est en général de :

•Cycle 1 : 90 mg/m² à 110 mg/m²

•Cycle 2 et suivants : 110 mg/m²

La surface corporelle est limitée à 2 m² et la dose maximale de 5 gélules par prise (soit 200 mg par prise).

Ces doses pourront être modifiées par le médecin selon la tolérance clinique et hématologique.

La dose nécessaire ne correspondra pas forcément à un nombre entier de gélules. La dose sera arrondie au multiple le plus proche de 40 mg.

La prise :

- 1) Donner un antiémétique type sétron (ondansétron (Zophren[®]) 4 mg ou 8 mg ou granisétron (Kytril[®]) 1 mg ou 2mg). La dose est adaptée à la tolérance.
- 2) **Environ 1 heure après la prise de l'antiémétique** et à une distance du repas (**au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après**) donner les gélules de lomustine (CCNU[®] ou Bélustine[®]) prescrites.
- 3) 12 heures après la première prise d'antiémétique en reprendre un second.

EXEMPLES:

Repas à 7h00 ; antiémétique à 9h00 ; lomustine (CCNU[®] ou Bélustine[®]) à 10h00

Ou Repas à 12h30 ; antiémétique à 14h30 ; lomustine (CCNU[®] ou Bélustine[®]) à 15h30

Ou Repas à 19h00 ; antiémétique à 21h00 ; lomustine (CCNU[®] ou Bélustine[®]) à 22h00

Ordonnances de sortie

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ambulatoire

- **NFS plaquettes** à faire **une fois par semaine** pendant toute la durée du traitement, et à **effectuer 24 à 48 heures avant la date prévue du cycle**.
- **Bilan hépatique** (ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine) une fois toutes les 6 semaines avant la prise de lomustine (CCNU[®] ou Bélustine[®]) **24 à 48 heures avant la date prévue de cure**.

Ordonnance d'antiémétique

- **Ordonnance d'antiémétique de type sétron** (par exemple : ondansétron (Zophren[®]) ou granisétron (Kytril[®]) sur ordonnance pour produit d'exceptions pour dispensation en officine de ville.

PROCARBAZINE (NATULAN®), CCNU ou LOMUSTINE (BELUSTINE®), VINCRISTINE (ONCOVIN®) (OU PROTOCOLE PCV)

lomustine (CCNU ou Bélustine®) 110 mg/m² per os J1
procarbazine (Natulan®) 60 mg/m² per os, de J8 à J21
vincristine (Oncovin®) 1,4 mg/m² (max 2 mg/administration) IV à J8 et J29

Bibliographie : Van den Bent et al., 2006 ; Wick et al., 2009

Rappels

Lomustine (CCNU ou Bélustine®)
Cf. Chapitre Lomustine (CCNU ou Bélustine®)

Vincristine (Oncovin® ou génériques)

Présentation

Vincristine (Oncovin®) est un poison du fuseau mitotique.

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Solution pour perfusion	1 mg/mL (1 mg ou 2 mg/flacon)	2 – 8°C

En cas d'extravasation, vincristine (Oncovin®) est **vésicant** et peut entraîner une cellulite voire une nécrose des tissus. Des mesures particulières sont à prendre dans ce cas (cf. procédure spécifique à chaque centre hospitalier).

Conservation après dilution : **à l'abri de la lumière, entre +2°C et +8°C**

Effets indésirables

Les plus fréquents :

- Toxicité hématologique : leucopénie (réversible entre J7 et J14)
- Toxicité gastro-intestinale : nausées, vomissements, constipation

Egalement rapportés :

- Toxicité locale : veinite
- Toxicité générale : hypersensibilité, alopecie (grade 2)
- Toxicité neurologique : myalgies, paresthésies, douleurs neuropathiques, douleurs maxillaires, iléus paralytique

Egalement rapportés : il est fortement recommandé d'administrer la vincristine à l'aide d'une CCI ou d'un PICC-line. L'organisation du circuit des vinca-alcaloïdes doit suivre les recommandations de l'ANSM (ANSM, 2009).

Procarbazine (Natulan®)

Présentation

Procarbazine (Natulan®) est un alkylant.

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Gélules	50 mg (boîte de 50 gélules)	15 – 25°C

Dispensation uniquement en pharmacie de ville.

Effets indésirables

Les plus fréquents :

- Toxicité hématologique : thrombopénie, leucopénie (apparaît au bout de 2 à 4 semaines et dure pendant 2 semaines, réversible), leucémie secondaire, syndrome myélodysplasique
- Toxicité digestive : nausées et vomissements, stomatite, anorexie, constipation, diarrhée

Egalement rapportés :

- Toxicité générale : alopecie, hypersensibilité, rash cutané, bronchospasme,
- Toxicité neurologique : neuropathie périphérique (paresthésies), somnolence, confusion, agitation, dépression, ces troubles peuvent être exacerbés avec la prise d'alcool,
- Toxicité gonadique : azoospermie, aménorrhée

Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription

Conditions cliniques

- Surveillance de l'état général,
- Surveillance neurologique afin d'éliminer toute aggravation,
- Surveillance des traitements en cours.

** Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

Conditions biologiques

** Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

Conditions radiologiques

- Attention à vérifier la date de la réalisation de la dernière IRM
- S'assurer que le traitement reste indiqué si une nouvelle imagerie a été réalisée (à valider avec le médecin)

Administration et surveillance

Selon le protocole défini par le médecin référent, un cycle correspond à :

- 6 semaines : soit 28 jours de traitement suivis de 14 jours de pause (Van den Bent et al., 2006)
- 8 semaines : soit 28 jours de traitement suivis de 28 jours de pause (Wick et al., 2009)

De plus, les doses de certains médicaments pourront être modifiées par le médecin selon la tolérance clinique et hématologique.

Lomustine (CCNU ou Bélustine[®])

Dans le protocole PCV, la dose de lomustine (CCNU ou Bélustine[®]) administrée est de 110mg/m² à **J1 du cycle**.

La posologie calculée ne correspond pas forcément au dosage des gélules, la dose sera arrondie au multiple le plus proche de 40 mg.

Administration de lomustine (CCNU ou Bélustine[®]) au moins 3 heures après le repas et une heure après la prise d'un sétron par voie orale (ex : ondansétron (Zophren[®]) 8mg ou granisétron (Kytril[®]) 2 mg)

Le soir, 12 heures après la première prise d'antiémétique, reprendre un ondansétron (Zophren[®]) 8 mg (ou granisétron (Kytril[®]) 2mg).

En cas de nausées, il est possible de poursuivre le traitement par ondansétron (Zophren[®]) 8mg (ou granisétron (Kytril[®])) pendant 24 à 36 heures ou si les nausées sont plus légères par métopimazine (Vogalène[®]) ou métoclopramide (Primpéran[®]).

Vincristine (Oncovin[®])

La dose de vincristine (Oncovin[®]) administrée est de 1,4 mg/m² (dose maximale 2 mg/administration) à **J8 et J29** du cycle.

En cas d'insuffisance hépatique et si la bilirubinémie est > 50µmol/L, les doses seront réajustées par le médecin.

Vincristine (Oncovin[®]) doit être administrée **seul** et ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Procarbazine (Natulan[®])

La dose de procarbazine (Natulan[®]) administrée est de 60 mg/m² de **J8 à J21** du cycle.

La posologie calculée ne correspond pas forcément au dosage des gélules, la dose sera arrondie au plus proche d'un multiple de 50 mg (dose maxi = 100 mg/prise).

La prise de procarbazine (Natulan[®]) se fait le soir au coucher, une heure après la prise de métoclopramide (Primpéran[®]) ou métopimazine (Vogalène[®]).

Eviter les aliments riches en tyramine et histamine (ex : chocolat avec modération, fromages fermentés, bière pression, viande faisandées, charcuterie sèche, avocat...), et l'alcool. L'excès de tyramine risque de provoquer une hypertension artérielle ou des céphalées.

PROTOCOLE D'ADMINISTRATION DU PCV A REMETTRE AU PATIENT

J1 : lomustine (CCNU ou Bélustine®) 110 mg/m²

- En gélules, à jeun (au moins 3 heures après un repas) et une heure après la prise de 8 mg d'ondansétron (Zophren®)

Le soir, reprendre 8 mg de ondansétron (Zophren®) (12 heures après la 1^{ère} prise).

En cas de nausées importantes, le traitement par ondansétron (Zophren®) (ou par métopimazine (Vogalène®) ou métoclopramide (Primpéran®) si les nausées sont plus légères), peut être poursuivi pendant 48 heures.

Votre dose de lomustine (CCNU ou Bélustine®) : gélules à 40 mg

J8 : vincristine (Oncovin®) 1,4 mg/m² + procarbazine (Natulan®) 60 mg/m²

- A l'hôpital :

En perfusion, à l'hôpital, à jeun (au moins 3 heures après un repas) et une heure après la prise de 8 mg d'ondansétron (Zophren®)

- Au domicile :

Reprendre 8 mg d'ondansétron (Zophren®), douze heures après la première prise d'ondansétron (Zophren®)

Prendre le procarbazine (Natulan®) en gélules, à distance du repas (3 heures après le repas)

Votre dose de procarbazine (Natulan®) : gélules à 50 mg

EXEMPLE :

Repas à 19h00

Prise de Zophren 21h00

Prise de Natulan à 22h00

J9 à J21 : procarbazine (Natulan®) 60 mg/m²

- Au domicile

Le soir, 2 heures après le repas, prendre 2 comprimés de métopimazine (Vogalène®) ou métoclopramide (Primpéran®) et attendre encore une heure puis prendre le procarbazine (Natulan®) pendant 14 jours consécutifs.

La prise d'ondansétron (Zophren®) n'est pas nécessaire sauf en cas de nausées importantes de J9 à J21. Elle est recommandée à J8 en raison de la perfusion de vincristine (Oncovin®)

Votre dose de Natulan® : gélules à 50 mg

EXEMPLE :

Repas à 19h00

Prise de métopimazine (Vogalène®) ou métoclopramide (Primpéran®) à 21h00

Prise de Natulan® à 22h00

J29 : vincristine (Oncovin®) 1,4 mg/m²

En perfusion, à l'hôpital, à jeun (au moins 3 heures après un repas) et une heure après la prise de 8 mg d'ondansétron (Zophren®).

Au domicile, reprendre 8 mg d'ondansétron (Zophren®), douze heures après la première prise d'ondansétron (Zophren®)

Puis 2 à 4 semaines de pause (selon la décision de votre neuro-oncologue)

NFS plaquettes à faire **une fois par semaine** par une infirmière pendant toute la durée du traitement et pendant les semaines de pause

Ordonnances de sortie

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ambulatoire

- **NFS plaquettes, urée, créatinine et bilan hépatique** (ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine) à faire 24 à 48 heures avant **J1, J8 et J29**
- **NFS plaquettes** à faire **une fois par semaine** pendant toute la durée du traitement et pendant les semaines de pause et 24 à 48 heures avant la date prévue de cure
- Ordonnance de bélustine pour la rétrocession en pharmacie hospitalière

Ordonnance d'antiémétique

- **de type sétron**, par exemple : ondansétron (Zophren®) ou granisétron (Kytril®) sur ordonnance pour produit d'exceptions pour dispensation en officine de ville. Si les nausées sont plus légères, prescrire métoclopramide (Primpéran®) ou métopimazine (Vogalène®).

Tableaux d'administration

PROTOCOLE PCV

J1

DCI et Produit	Dose	Voie	Chrono	Commentaires
Ondansétron (Zophren [®]) ou Granisétron (Kytril [®])	8mg 2mg	Orale	00h00	Au moins 3 heures après le repas
Lomustine (Bélustine[®])	110 mg/m ²	Orale	01h00	Avec un grand verre d'eau. Ne pas ouvrir les gélules, ni les mâcher
Ondansétron (Zophren [®]) ou Granisétron (Kytril [®])	8mg	Orale	12h00	Possibilité de poursuivre ondansétron (Zophren [®]) ou granisétron (Kytril [®]) pendant 24 à 48h

J8 : matin

DCI et Produit	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Ondansétron (Zophren [®]) ou Granisétron (Kytril [®])	8mg	IV	0h15	00h00	NaCl 0,9% 50mL	
Vincristine (Oncovin[®])	1,4 mg/m ²	IV	0h15	01h15	NaCl 0,9% 50 à 100 mL	(max 2 mg/prise)
NaCl 0,9% 100mL		IV	0h15	01h30		Rinçage

J8 : soir

DCI et Produit	Dose	Voie	Chrono	Commentaires
Ondansétron (Zophren [®]) ou Granisétron (Kytril [®])	8 mg 2 mg	Orale	00h00	
Procarbazine (Natulan[®])	60 mg/m ²	Orale	01h00	Ne pas ouvrir les gélules ni les mâcher

J9 à J21

DCI et Produit	Dose	Voie	Chrono	Commentaires
Métoclopramide (Primpéran [®]) ou Métopimazine (Vogalène [®])		Orale	00h00	
Procarbazine (Natulan[®])	60 mg/m ²	Orale	01h00	Ne pas ouvrir les gélules ni les mâcher

J29

DCI et Produit	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Ondansétron (Zophren [®]) ou Granisétron (Kytril [®])	8 mg	IV	0h15	00h00	NaCl 0,9% 50mL	
Vincristine (Oncovin[®])	1,4 mg/m ²	IV	0h15	01h15	NaCl 0,9% 50 à 100 mL	(max 2 mg/prise)
NaCl 0,9% 100mL		IV	0h15	01h30		Rinçage

FOTEMUSTINE (MUPHORAN®)

Fotémustine (Muphoran®) 100 mg/m²
Induction : 1 fois / semaine pendant 3 semaines
Pause de 5 semaines
Entretien : toutes les 3 semaines*

D'autres schémas ont également été décrits dans la littérature

Fotémustine (Muphoran®)
Induction : 60 mg/m² une fois / semaine pendant 3 semaines
Pause de 5 semaines
Entretien : 75 mg/m² toutes les 3 semaines
Ou
fotémustine (Muphoran®) 75 – 80 mg/m²
Induction : toutes les 2 semaines pendant 5 cures
Pause de 4-5 semaines
Entretien : toutes les 3 – 4 semaines
Ou
fotémustine (Muphoran®) 100 mg/m²
Entretien d'emblée : 1 fois / semaine toutes les 3 semaines

Bibliographie : Frenay et al., 1991 ; Scoccianti et al., 2008 ; Brandes et al., 2009 ;
Santoni et al., 2013 ; Fabrini et al., 2009 ; Addéo et al., 2010 ; Fabi et al. 2010

Rappels

Présentation

Fotémustine (Muphoran®) est un alkylant.

Disponible en solution injectable.

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Poudre pour usage parentéral	208 mg / 4mL	2 – 8°C

En cas d'extravasation : il est irritant. Des mesures de prise en charge particulières sont à mettre en œuvre dans ce cas (cf. procédure spécifique).

Conservation après reconstitution : entre 2 et 8°C et à l'abri de la lumière, produit instable dans du SSI

Effets indésirables

Les plus fréquents :

- Toxicité hématologique : leucopénie, thrombopénie cumulative (nadir plaquettes à J35)
- Toxicité digestive : nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale
- Toxicité hépatique : augmentation des ASAT, ALAT, Phosphatases alcalines, bilirubinémie, gamma GT
- Toxicité locale : veinite
- Toxicité neurologique : trouble de la conscience, paresthésies, agueusie

Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription

Conditions cliniques

- Surveillance de l'état général
- Surveillance neurologique afin d'éliminer toute aggravation
- Surveillance des traitements en cours

** Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

Conditions biologiques

**Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

Conditions radiologiques

- Attention à vérifier la date de la réalisation de la dernière IRM
- S'assurer que le traitement reste indiqué si une nouvelle imagerie a été réalisée (à valider avec le médecin)

Administration et surveillance

En monothérapie la dose d'administration est de **100 mg/m²**.

- **Traitement d'induction, une fois par semaine pendant 3 semaines**
- **Puis repos thérapeutique en 4 à 5 semaines**
- **Traitement d'entretien, une fois toutes les 3 semaines.**

NB : Si chimiothérapie préalable respecter un délai de 4 semaines avant de débiter le traitement par fotémustine (Muphoran[®])

Fotémustine (Muphoran[®]) doit être administré **seul** et ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Ne **jamais** administrer par voie **IV rapide ou en bolus**, l'utilisation de pompes à perfusion est donc nécessaire.

Ordonnances de sortie

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ambulatoire :

- NFS plaquettes à faire une fois par semaine pendant et après la phase d'induction
- NFS plaquettes à faire avant 24 à 72 heures chaque injection d'entretien
- Bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine) à faire 24 à 72 heures avant chaque cycle.

Ordonnance d'antiémétique

- de type sétron (par exemple : ondansétron (Zophren[®]) 8 mg ou granisétron (Kytril[®]) 2 mg) sur ordonnance de médicaments d'exception pour dispensation en ville.

Tableau d'administration

PROTOCOLE MUPHORAN

DCI et produit	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Ondansétron (Zophren [®])	8 mg	IV	0h15	00h00	NaCl 0,9% 50 mL	
Fotémustine (Muphoran[®])	100 mg/m ²	IVL	1h00	01h15	SGL 5% 250 mL	A l'abri de la lumière
Glucose 5% 100mL		IV	0h15	02h15		Rinçage après fotémustine (Muphoran [®])
Ondansétron (Zophren [®])	8 mg	Orale		12h00		

CARBOPLATINE

Carboplatine AUC 5 tous les 28 jours

Bibliographie : Thompson et al., 2010; Field et al., 2013; Warnick et al., 1994 ;
Yung et al., 1991

Rappels

Présentation

Carboplatine est un sel de platine. Il s'agit d'agent platinant agissant en interrompant la synthèse de l'ADN.

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Poudre pour usage parentéral ou solution pour usage parentéral (majoritairement)	10 mg/mL (5, 15, 45, 60 mL)	15 – 25°C

En cas d'extravasation, Carboplatine est irritant. Des mesures spécifiques sont à mettre en œuvre dans ce cas (cf. procédure spécifique).

Après dilution, se conserve entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière, produit instable dans du SSI.

Conservation après dilution :

- dans du sérum glucosé 5% : 96 heures entre +2°C et 8°C, 48 heures à 25°C

Médicament disponible uniquement en milieu hospitalier

Effets indésirables

Les plus fréquents:

- thrombopénie, leucopénie, neutropénie (nadir se situe entre le 14^{ème} et le 21^{ème} jour)
- Anémie (cumulative, réversible)
- **Nausées, vomissements**
- Néphrotoxicité modérée avec augmentation de l'urée et de la créatinine, une diminution de la clairance de la créatinine

Egalement rapportés :

- Réactions allergiques
- Ototoxicité
- Neuropathies

Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription

Conditions cliniques

- Surveillance de l'état général
- Surveillance neurologique afin d'éliminer toute aggravation
- Surveillance des traitements en cours

** Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

Conditions biologiques

** Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

Particularités pour carboplatine : clairance de la créatinine (formule de Cockcroft-Gault) nécessaire pour calculer la dose du carboplatine et pour vérifier la fonction rénale avant chaque cure. Un avis néphrologique est souhaitable si la créatinine est supérieure à la norme du laboratoire AVANT la première cure et si clairance de la créatinine < 60 mL/min en cours de traitement.

Conditions radiologiques

- Attention à vérifier la date de la réalisation de la dernière IRM
- S'assurer que le traitement reste indiqué si une nouvelle imagerie a été réalisée (à valider avec le médecin)

Administration et surveillance

Un cycle = 28 jours

La dose de carboplatine administrée est de: **AUC 5 tous les 28 jours à J1**

La dose de carboplatine est calculée dans ce cas à partir de la formule de Calvert :

$$\text{Dose} = \text{AUC}_{\text{cible}} \times \text{Cl}_{\text{carboplatine}} = \text{AUC}_{\text{cible}} \times (\text{Cl}_{\text{créatinine}} + 25)$$

Il peut être proposé de débiter le traitement par carboplatine AUC 4 chez des patients préalablement traités par chimiothérapie et augmenter à AUC 5 aux cycles suivants si bonne tolérance.

Pour le calcul des doses de carboplatine, diverses autres formules peuvent être proposées (Chatelut ou Thomas). Dans les cas de corpulences extrêmes, la formule de Thomas peut être utilisée. Certains paramètres biologiques (ex : cystatine) doivent être mesurés.

Il est possible de fixer une limite maximale à la clairance de la créatinine ($\text{Cl}_{\text{créatinine}} \leq 120 \text{ mL/min}$). Pour les patients ayant une clairance $< 20 \text{ mL/min}$, la posologie ne doit pas dépasser 200 mg/m^2 .

Ne **jamais** administrer par voie **IV rapide ou en bolus** le carboplatine. L'utilisation de pompes à perfusion est donc nécessaire.

Carboplatine se passe **seul**, il ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Passer les prémédications sur le robinet proximal de la ligne.

Ordonnances de sortie

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ambulatoire :

- **NFS plaquettes** à faire **une fois avant chaque administration selon décision du médecin** pendant toute la durée du traitement.
- Créatininémie une semaine après la première cure puis avant chaque cure, et de façon hebdomadaire si la créatinine est initialement anormale.
- **Une fois par mois, 24 à 48 heures avant la date prévue de cure :**
 - hémogramme avec numération formule + plaquettes,

- ionogramme sanguin, urée, créatinémie, glycémie, clairance de la créatinine,
- ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine,
- Si la créatinine se majore de plus de 25% par rapport aux valeurs de base, un avis néphrologique est souhaitable avant une nouvelle injection,
- Un audiogramme et une surveillance de la fonction auditive peuvent être proposés.

Tableau d'administration

PROTOCOLE CARBOPLATINE

DCI et produit	DOSE/jour	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Méthylprednisolone (Solumédrol®)	120 mg	IV	00h10	00h00	NaCl 0,9% 50 mL	Dans la même poche qu'ondansétron
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	IV	00h15	00h00	NaCl 0,9% 50 mL	Dans la même poche que méthylprednisolone
Carboplatine	AUC 5	IVL	01h00	00h15	SGL 5% 250 mL	Dose maxi = 1000 mg
NaCl 0,9%	100 mL	IVL	00h15	01h15		Rinçage après carboplatine

CARBOPLATINE – ETOPOSIDE

Carboplatine AUC 5 – Etoposide 100 mg/m² tous les 28 jours

Références bibliographiques : Taillandier, protocole RSMA, version 3, 25/10/2012

Rappels sur le Carboplatine (cf. chapitre dédié)

Rappels sur l'Etoposide

Présentation

L'étoposide est un inhibiteur de la topo-isomérase II

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Solution pour perfusion	20 mg/mL (5, 10 et 50 mL)	15 – 25°C
Capsule molle	25 ou 50 mg	< 25°C

Est également utilisé le phosphate d'étoposide (Etopophos[®]) qui est un sel d'étoposide, à la même posologie que l'étoposide.

Il est possible de prescrire la forme orale Celltop[®] (dose per os = 2 x dose IV car biodisponibilité ≈ 50%). Le Celltop[®] est disponible en ville.

En cas d'extravasation l'étoposide est irritant. Des mesures spécifiques sont à mettre en œuvre dans ce cas (cf. procédure spécifique).

Conservation après reconstitution :

- pour l'étoposide, dans du sérum glucosé 5% ou dans du chlorure de sodium 0,9% à température ambiante ne dépassant pas 25°C, **ne pas mettre au réfrigérateur** et à utiliser dans les 24 à 48 heures selon la concentration (48h si concentration < 0,4 mg/mL).
- Pour l'Etopophos[®], dans du sérum glucosé 5% ou dans du chlorure de sodium 0,9%, entre 2 et 8° C (plus stable que l'étoposide sans concentration cible)
- Le ratio de dose entre la forme orale et la forme IV est la suivante :
Dose orale = 2 x dose IV (biodisponibilité de 50%)

Médicament disponible uniquement en milieu hospitalier

Effets indésirables

Les plus fréquents :

- **leucopénie**, neutropénie pouvant nécessiter la prescription de G-CSF, thrombopénie, le nadir se situe entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour après le traitement, anémie,
- **Nausées, vomissements. Ne pas hésiter à ajouter l'aprépitant (Emend®) 125 mg J1 et 80 mg de J2 – J3,**
- Néphrotoxicité avec augmentation de l'urée et de la créatinine, une diminution de la clairance de la créatinine,
- **Réactions allergiques,**
- Alopecie,
- Mucite.

Egalement rapportés :

- Toxicité hépatique : l'étoposide contient de l'alcool, son utilisation peut modifier les effets d'autres médicaments, précautions chez les personnes alcooliques, épileptiques. Attention lors de la conduite automobile.
- Hypotension si le produit est passé trop rapidement (moins de 60 min)

Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription

Conditions cliniques

- Surveillance de l'état général
- Surveillance neurologique afin d'éliminer toute aggravation
- Surveillance des traitements en cours

* *Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

Conditions biologiques

* *Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

Particularités pour carboplatine : clairance de la créatinine nécessaire pour calculer la dose du carboplatine et pour vérifier la fonction rénale.

Conditions radiologiques

- Attention à vérifier la date de la réalisation de la dernière IRM
- S'assurer que le traitement reste indiqué si une nouvelle imagerie a été réalisée (à valider avec le médecin)

Administration et surveillance

Un cycle = 28 jours avec injection à J1, J2, J3

•La dose de carboplatine administrée est de: **AUC 5 tous les 28 jours à J1**

La dose de carboplatine est calculée dans ce cas à partir de la formule de Calvert :

$$\text{Dose} = \text{AUC}_{\text{cible}} \times \text{Cl}_{\text{carboplatine}} = \text{AUC}_{\text{cible}} \times (\text{Cl}_{\text{créatinine}} + 25)$$

Il est possible de fixer une limite maximale à la clairance de la créatinine ($\text{Cl}_{\text{créatinine}} \leq 120 \text{ mL/min}$).

Ne **jamais** administrer par voie **IV rapide ou en bolus** le Carboplatine. L'utilisation de pompes à perfusion est donc nécessaire.

Carboplatine se passe **seul**, il ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Passer les prémédications sur le robinet proximal de la ligne.

•La dose d'étoposide administrée est de : **100 mg/m² tous les 28 jours à J1, J2, J3**

La **dose maximale** à ne pas dépasser est de **200 mg** (si SC limitée à 2m²). Pour des doses supérieures, il peut être envisagé de prescrire de l'Etopophos[®].

Ne **jamais** administrer par voie **IV rapide ou en bolus** l'étoposide. L'utilisation de pompes à perfusion est donc nécessaire.

L'étoposide se passe **seul**, il ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Passer les prémédications sur le robinet proximal de la ligne.

Comme tout traitement médicamenteux le carboplatine et l'étoposide peuvent provoquer **une réaction allergique (plus risqué avec l'étoposide)**, afin de limiter ce risque une injection de dexchlorphéniramine (Polaramine[®]) (5 mg/prise) sera faite avant le début du traitement.

Ordonnances de sortie

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ambulatoire :

- **NFS plaquettes** à faire **une fois par semaine à une fois toutes les 3 semaines selon la décision du médecin** pendant toute la durée du traitement
- **Une fois par mois, 24 à 48 heures avant la date prévue du cycle :**
 - hémogramme avec numération formule + plaquettes,
 - ionogramme sanguin, urée, créatinémie, glycémie, clairance de la créatinine,
 - ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine,
 - CRP.

Tableau d'administration

PROTOCOLE CARBOPLATINE – ETOPOSIDE J1

DCI et produit	DOSE/jour	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Methylprednisolone (Solumédrol [®])	120 mg	IVL	00h00	00h00	NaCl 0,9% 50ml	Dans la même poche qu'ondansétron (Zophren [®])
Ondansétron (Zophren [®])	8 mg	IVL	00h00	00h15	NaCl 0,9% 50ml	Dans la même poche que le Solumédrol sur robinet proximal
Carboplatine	AUC 5	IVL	01h00	01h15	SGL 5% 250 ml	
NaCl 0,9%	100 ml		00h15	02h15		Rinçage après le carboplatine
Etoposide	100 mg/m ^{2*}	IVL	02h00	02h30	NaCl 0,9% 500 ml	
NaCl 0,9%	100 ml		00h15	04h30		Rinçage après l'étoposide

* dose max = 200 mg

BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

Bévacizumab (Avastin®) 10 mg/kg/14 jours

Bévacizumab (Avastin®) 15 mg/kg/21 jours

Bibliographie : Chinot et al., 2014 ; Gilbert et al., 2014 ; Friedman 2009 ; Raizer et al., 2010

Rappels sur Bévacizumab (Avastin®)

Présentation

Bévacizumab (Avastin®) est une thérapie ciblée dirigée contre le VEGF. C'est un anticorps monoclonal anti-VEGF.

Formes pharmaceutiques	Dosages	Conservation
Solution pour perfusion	25 mg/mL (4, 16 mL)	2 – 8°C

Présentation sous forme injectable, flacon de 100 et 400 mg.

En cas d'extravasation de bévacizumab (Avastin®) est non irritant, non vésicant.

Prescription hospitalière

Remarque : il est recommandé de respecter un intervalle d'au moins 7 jours entre la pose de CCI et l'utilisation du CCI (Narducci, 2011)

Effets indésirables

Les plus fréquents :

- **hypertension Artérielle (HTA)**,
- **retard de cicatrisation**, hémorragies,
- protéinurie pouvant aller jusqu'au syndrome néphrotique (risque accru chez les personnes ayant des antécédents d'HTA),

Egalement rapportés :

- accidents thromboemboliques artériels (accident vasculaire cérébral AVC, accident ischémique transitoire AIT, infarctus du myocarde) ou veineux (**phlébite ou thrombose veineuse profonde des membres inférieurs**, embolie pulmonaire),
- digestifs : mucite, aphtose, douleur abdominale, perforation intestinale, fistule digestive (rare), hémorragie digestive (rare),
- dysphonie,
- allergie,
- encéphalopathie postérieure réversible,
- arthralgies.

En raison du retard de cicatrisation qu'il induit, bévacizumab (Avastin[®]) est **incompatible avec une chirurgie** (sauf urgence), il est nécessaire d'observer une fenêtre thérapeutique.

Pour une chirurgie lourde (ex : neurochirurgie) attendre 4 semaines avant l'instauration de bévacizumab (Avastin[®]), si le traitement est déjà commencé effectuer une fenêtre thérapeutique de 4 semaines sans bévacizumab (Avastin[®]) avant la chirurgie et 4 semaines après la chirurgie (voire 14 jours après une biopsie cérébrale – protocole ATAG) pour reprendre le traitement.

Dans l'idéal, la pose du CCI et les soins dentaires sont recommandés avant le début du traitement. Une petite chirurgie (par ex. extraction dentaire, pose de CCI), pourra toutefois être envisagée sous bévacizumab (Avastin[®]) sans interruption du traitement mais sous surveillance rigoureuse. L'ablation des fils ne se fera pas avant au moins J15 post opératoire, et une surveillance accrue de la plaie sera nécessaire (Reyes-Botero 2013)

Conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription

Conditions cliniques

- Surveillance de l'état général
- Surveillance neurologique afin d'éliminer toute aggravation
- Surveillance des traitements en cours

* *Se reporter au chapitre généralités (1.1 Généralités sur l'administration des traitements en neuro-oncologie)*

Surveillance particulière liée à bévacizumab (Avastin®)

a) Hypertension artérielle

Prise de la tension artérielle (TA) après 5 minutes de repos (patient couché de préférence)

Si TA \leq 14/9 : OK pour administrer Avastin®

Si TA > 14/9 :

- si hypertension artérielle connue (> 140 mm Hg / 90 mm Hg selon l'OMS), s'assurer que la personne est bien observante de son (ses) traitement(s) antihypertenseur(s), laisser la personne au calme et reprendre la tension 30 minutes après
- si hypertension artérielle non connue ou traitement(s) bien pris, mettre la personne au calme, proposer une relaxation par un toucher détente, reprendre la TA. Si la tension reste > 15/9 prévenir le médecin qui décidera de la conduite à tenir.

b) Epistaxis répétées

Noter alors la fréquence et la quantité, prévenir le médecin qui sera peut-être amené à demander une consultation ORL

c) Douleur d'un (des) membre(s) inférieur(s) et/ou apparition d'un œdème

Mesure des pulsations au repos et de la température afin de déceler une dissociation pouls/température. Palpations des mollets à la recherche d'un signe de phlébite.

Si doute sur la présence d'une phlébite : allonger la personne, prévenir le médecin qui après auscultation pourra demander un écho doppler des membres inférieurs et un bilan sanguin.

d) Apparition d'une dyspnée de repos et/ou d'effort faisant suspecter une embolie pulmonaire

Dans ce cas, allonger la personne, prendre sa saturation, prévenir le médecin (urgence si $\text{SaO}_2 < 92\%$ et de plus si associée à des pulsations élevées)

Un gaz du sang pourra être prescrit associé à un bilan sanguin standard + CPK, troponine, BNP (\pm D-dimères), de même qu'un angioscanner en urgence.

e) Douleur thoracique

Dans ce cas, prévenir le médecin, faire un ECG + un bilan sanguin standard + CPK, Troponine, BNP (\pm D-dimères) sur prescription

f) Douleur abdominale (accompagnée ou non d'une hyperthermie), rectorragie ou méléna

g) Douleur dentaire (accompagnée ou non d'une hyperthermie)

h) Dysphonie

Conditions biologiques

- Plaquettes : $\geq 80\ 000$ voire $50\ 000/\text{mm}^3$ (protocole EORTC 26101) laissé à discrétion du prescripteur et/ou des différents protocoles d'essai clinique (valeurs généralement proposées dans les essais cliniques)
- Ionogramme sanguin, urée, créatinine (contrôle de la fonction rénale surtout en cas de protéinurie)
- Protéinurie : risque de syndrome néphrotique
- Bandelette urinaire :
 - Si pas de protéinurie : administration du traitement
 - Si protéinurie quel que soit le nombre de croix, il est nécessaire de réaliser une quantification des 24 heures ou un rapport protéinurie/créatininurie sur un échantillon urinaire (spot urinaire).

▫ Protéinurie des 24h ou sur spot urinaire :

- Si protéinurie < 1 g/24h : administration du traitement
- Si protéinurie comprise entre 1 et 3 g/24h : administration du traitement et demander l'avis d'un néphrologue.
- Si protéinurie ≥ 3 g/24h : avis du néphrologue avant l'administration du traitement.

(Cf avis sur le site de la Société Francophone de Néphrologie : <http://www.soc-nephrologie.org/esociete/groupes/angiogeniques/antiangio2.htm>).

Conditions radiologiques

- Attention à vérifier la date de la réalisation de la dernière IRM
- S'assurer que le traitement reste indiqué si une nouvelle imagerie a été réalisée (à valider avec le médecin)

Particularité pour bevacizumab : s'assurer de l'absence d'hémorragie cérébrale contre-indiquant l'administration du produit auprès du médecin référent.

Administration et surveillance

Vérifier que la poche était au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C),

La dose de bévacizumab (Avastin[®]) administrée est de :

•10 mg/kg toutes les 2 semaines

•15 mg/kg toutes les 3 semaines

Il n'y a pas de dose maximale par administration (par ex. une personne de 120 kg recevra 1200 mg).

Le bévacizumab (Avastin[®]) est **INCOMPATIBLE avec le sérum glucosé**. La ligne de perfusion se fera donc avec du chlorure de sodium 0,9%.

Le bévacizumab (Avastin[®]) doit être administré **seul** et ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Administration de bévacizumab (Avastin®) :

- prise de la tension juste avant la pose qui correspond au temps 0 : TA à H0
- ensuite la tension sera reprise à H0+2 et à H0+4 selon prescription médicale

Après quelques cycles, s'il n'y a eu aucun problème d'HTA le médecin pourra décider de diminuer la surveillance à H0+2 aussi bien pour la dose de 10 mg/kg que pour la dose de 15 mg/kg.

Comme tout traitement médicamenteux et plus particulièrement les biothérapies, le bévacizumab (Avastin®) peut provoquer **une réaction allergique**. Afin de limiter ce risque, les premières cures seront administrées sur un temps plus long que les suivantes.

La dose initiale doit être administrée par une perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, la deuxième perfusion peut être administrée en 60 minutes. Si la perfusion administrée en 60 minutes est bien tolérée, toutes les perfusions ultérieures pourront être administrées en 30 minutes.

Cycle 1 en 1h30

Cycle 2 en 1h00 (si le 1^{er} cycle a été bien supporté)

Et si la tolérance est bonne, **cycle 3 et suivants en 30 min**

Ne **jamais** administrer par **voie IV rapide ou en bolus**, l'utilisation d'une pompe est donc obligatoire.

Ordonnances de sortie

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ambulatoire :

- hémogramme avec numération formule + plaquettes,
- ionogramme sanguin, urée, créatinémie, clairance de la créatinine,
- ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine,
- protéinurie sur échantillon ou bandelette urinaire (protéinurie/ 24h sur demande particulière du médecin).

Tableaux d'administration

PROTOCOLE BEVACIZUMAB (AVASTIN®) 10 mg/kg TOUTES LES 2 SEMAINES

CYCLE 1 : Bévacicumab (Avastin®) 10mg/kg en 1h30

DCI et produit	DOSE/j	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacicumab (Avastin®)	10 mg/kg	IVL	01h30	00h01	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9 %	100 mL	IV	00h10	01h31		Rinçage après bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

CYCLE 2: Bévacicumab (Avastin®) 10 mg/kg en 1h00

DCI et produit	DOSE/j	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacicumab (Avastin®)	10 mg/kg	IVL	01h00	00h01	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9 %	100 mL	IV	00h10	01h01		Rinçage après bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

CYCLE 3 et suivants : Bévacicumab (Avastin®) 10 mg/kg en 00h30

DCI et produit	DOSE/j	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00 h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacicumab (Avastin®)	10 mg/kg	IVL	00h30	00h01	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9 %	100 mL	IV	00h10	00h31		Rinçage après bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

PROTOCOLE BEVACIZUMAB (AVASTIN®) 15 mg/kg TOUTES LES 3 SEMAINES

CYCLE 1: Bévacizumab (Avastin®) en 01h30

DCI et produit	DOSE/j	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacizumab (Avastin®)	15 mg/kg	IVL	01h30	01h31	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9 %	100 mL	IV	00h10	01h31		Rinçage après bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

CYCLE 2 : Bévacizumab (Avastin®) en 01h00

DCI et produit	DOSE/j	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacizumab (Avastin®)	15 mg/kg	IVL	00h30	01h01	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9 %	100 mL	IV	00h10	01h01		Rinçage après bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

CYCLE 3 et suivants : Bévacizumab (Avastin®) en 00h30

DCI et produit	DOSE/j	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacizumab (Avastin®)	15 mg/kg	IVL	00h30	00h01	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9 %	100 mL	IV	00h10	00h31		Rinçage après bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

BEVACIZUMAB – TEMOZOLOMIDE (AVASTIN® - TEMODAL®)

Bévacizumab (Avastin®) 10 mg/kg tous les 14 jours

Témozolomide (Témodal®) 150 – 200 mg/m² de J1 à J5 tous les 28 jours

Bibliographie : Chinot et al., 2014 ; Gilbert et al., 2014 ; Friedman 2009

Rappels, conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription

Cf. chapitre Témozolomide (Témodal® ou générique) seul et Bévacizumab (Avastin®) seul.

Administration et surveillance

Un cycle = 4 semaines (J1=J28) avec injection d'Avastin® tous les 14 jours.

Témozolomide (Témodal®) sera pris le soir après l'injection de bévacizumab (Avastin®) ou le lendemain matin.

Nous avons donc comme schéma:

- **C1 J1, C1 J14 avec Bévacizumab (Avastin®) en 10 mg/kg toutes les 2 semaines et Témozolomide (Témodal®) toutes les 4 semaines**

C1 J1 : Bévacizumab (Avastin®) + Témozolomide (Témodal®)

C1 J14 : Bévacizumab (Avastin®) seul

C2 J1 : Bévacizumab (Avastin®) + Témozolomide (Témodal®)

C2 J14 : Bévacizumab (Avastin®) seul et ainsi de suite

La durée d'administration de bévacizumab (Avastin®) est identique au protocole bévacizumab (Avastin®) seul. Si le Bévacizumab a été déjà administré, il est possible de l'administrer d'emblée sur 30 minutes.

Dans le cas où le patient n'a jamais reçu de bévacizumab (Avastin®) :

C1 J1 : bévacizumab (Avastin®) sera administré en 1h30

C1 J14 : bévacizumab (Avastin®) sera administré en 1h00

C2 J1, C2 J14 et suivantes : bévacizumab (Avastin®) sera administré en 30 minutes

Dans le cas où le patient a déjà reçu bévacizumab (Avastin®) :

C1 J1, C1 J14, C2 J1 et suivantes : bévacizumab (Avastin®) sera administré en 30 minutes

Tout comme bévacizumab (Avastin®) seul, le médecin peut décider de diminuer la durée d'administration, après plusieurs cures sans problèmes, la surveillance à H0+2

SCHEMA 1 – Prise de témozolomide le matin

Jour 1 :

- **Injection de bévacizumab (Avastin®) (cf. protocole Bévacizumab (Avastin®) seul)**

Jour 1 à Jour 5 inclus OU Jour 2 à Jour 6 inclus :

- **Prise de témozolomide (Témodal®) le matin à jeun au lever (cf. paragraphe prise de témozolomide (Témodal®) en monothérapie)**

SCHEMA 2 – Prise de témozolomide le soir

Jour 1 :

- **Injection de bévacizumab (Avastin®)**

Jour 1 à Jour 5 inclus :

- **Prise de témozolomide (Témodal®) le soir 3h après le repas (cf. paragraphe prise de témozolomide (Témodal®) en monothérapie page)**

Ordonnances de sortie

Ordonnance de témozolomide pour la rétrocession en pharmacie hospitalière

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ambulatoire :

A effectuer 24 à 48 heures avant la date prévue de cure

- hémogramme avec numération formule + plaquettes
- ionogramme sanguin, urée, créatinémie, glycémie
- ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine,
- Protéinurie sur échantillon ou bandelette urinaire (protéinurie des 24 heures sur demande particulière du médecin)

Ordonnance d'antiémétique

Type sétron : ondansétron (Zophren[®]) et granisétron (Kytril[®]) sur une ordonnance de médicaments d'exception pour dispensation en ville.

Ordonnance d'un antiémétique autre qu'un sétron si nausées et/ou vomissements persistants pour la prise de témozolomide (Témodal[®]).

Tableaux d'administration

PROTOCOLE BEVACIZUMAB (AVASTIN®) 10 mg/kg TOUTES LES 2 SEMAINES TEMOZOLOMIDE (TEMODAL®) TOUTES LES 4 SEMAINES

C1J1 Bévacicumab (Avastin®) en 1h30

DCI et produit	DOSE/j	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacicumab (Avastin®)	10 mg/kg	IVL	01h30	00h01	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9 %	100 mL	IV	00h10	01h31		Rinçage après bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Prise du Témazolomide (Témodal®) le soir ou le lendemain selon schéma ci-dessus						

C1 J14 Bévacicumab (Avastin®) en 1h00

DCI et produit	DOSE/j	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacicumab (Avastin®)	10 mg/kg	IVL	01h00	00h01	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9 %	100 mL	IV	00h10	01h01		Rinçage après bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

C2J1 et cures suivantes Bévacicumab (Avastin®) en 00h30

DCI et produit	DOSE/j	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacicumab (Avastin®)	10 mg/kg	IVL	00h30	00h01	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9 %	100 mL	IV	00h10	00h31		Rinçage après bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Prise du Témazolomide (Témodal®) le soir ou le lendemain selon schéma (5 jours consécutifs tous les 28 jours)						

BEVACIZUMAB – LOMUSTINE (AVASTIN®-BELUSTINE®)

Lomustine 90 – 110 mg/m² toutes les 6 semaines

Bévacizumab (Avastin®) 10 mg/kg/14 jours ou 15 mg/kg/21 jours

Bibliographie : Taal et al. 2013

Rappels, conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription

Cf. chapitre Lomustine (Bélustine®) seul et Bévacizumab (Avastin®) seul.

Administration et surveillance

Un cycle = 6 semaines (avec injection de bévacizumab (Avastin®)) tous les 15 jours ou toutes les 3 semaines.

Lomustine (Bélustine®) se donne le J1, à distance du repas et une heure après la prise de sétron, à n'importe quel moment par rapport à l'injection de bévacizumab (Avastin®) (cf. Lomustine (Bélustine®) seule pour la prise).

Nous avons donc comme schémas :

- SCHEMA avec Bévacizumab (Avastin®) 10 mg/kg toutes les 2 semaines

C1 J1 : Bévacizumab (Avastin®) + Lomustine (Bélustine®) (cycle 1)

C1 J15 : Bévacizumab (Avastin®) seul

C1 J28 : Bévacizumab (Avastin®) seul

Puis 14 jours plus tard (C2 J1) : Bévacizumab (Avastin®) + Lomustine (Bélustine®) (cycle 2) ainsi de suite

La durée d'administration de bévacizumab (Avastin®) est identique au protocole bévacizumab (Avastin®) seul.

Dans le cas où le patient n'a jamais reçu de Bévacicumab (Avastin®) :

C1 J1 : bévacizumab (Avastin®) sera administré en 1h30

C1 J15 : bévacizumab (Avastin®) sera administré en 1h00

C1 J29, C2 J1, C2 J15 et suivantes : bévacizumab (Avastin®) sera administré en 30 minutes

Dans le cas où le patient a déjà reçu bévacizumab (Avastin®) :

C1 J1, C1 J15, C1 J29, C2 J1 et suivantes : bévacizumab (Avastin®) sera administré en 30 minutes.

- SCHEMA avec Bévacicumab (Avastin®) 15 mg/kg toutes les 3 semaines

C1 J1 : bévacizumab (Avastin®) + Lomustine (Bélustine®) (cycle 1)

C1 J21 : bévacizumab (Avastin®) seul

Puis 21 jours plus tard (C2 J1) : bévacizumab (Avastin®) + lomustine (Bélustine®) (cycle 2) ainsi de suite

La durée d'administration de bévacizumab (Avastin®) est identique au protocole bévacizumab (Avastin®) seul.

Si le patient n'a jamais reçu auparavant de bévacizumab (Avastin®) :

C1 J1 : bévacizumab (Avastin®) sera administré en 1h30

C1 J21 : bévacizumab (Avastin®) sera administré en 1h00

C2 J1 et suivantes : bévacizumab (Avastin®) seront administrés en 30 minutes

Dans le cas où le patient a déjà reçu bévacizumab (Avastin®) :

C1 J1, C1 J14, C1 J28, C2 J1 et suivantes seront administrées en 30 minutes

Le schéma est décidé par le médecin selon chaque personne soignée.

Tout comme bévacizumab (Avastin®) seul le médecin peut décider de diminuer la durée d'administration, après plusieurs cures sans problèmes, la surveillance à H0+2.

Ordonnances de sortie

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ambulatoire :

A effectuer 24 à 48 heures avant chaque injection de bévacizumab (Avastin®)

- hémogramme avec numération formule + plaquettes
- ionogramme, urée, créatinémie, glycémie
- ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine
- protéinurie sur échantillon ou bandelette urinaire (protéinurie des 24 heures sur demande particulière du médecin)

NFS plaquettes à faire une fois par semaine voire tous les 14 jours, à l'appréciation du médecin référent, durant toute la durée du traitement, à compter du jour de la prise de lomustine (Bélustine®).

- En pratique, on a donc en alternance toutes les semaines :
 - un bilan complet (NFS, plaquettes, ionogramme, urée, créatinémie, glycémie, ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine (semaines 1, 3, 5...))
 - un bilan NFS, plaquettes (semaines 2, 4, 6...)

Ordonnance de lomustine pour la rétrocession en pharmacie hospitalière

Ordonnance d'antiémétique

Type sétron : ondansétron (Zophren®) et granisétron (Kytril®) sur ordonnance pour médicaments d'exception.

Tableaux d'administrations

NB : Protocole décrit ci-dessous correspond à bévacizumab (Avastin®) et lomustine (Bélustine®) débutés en même temps.

Dans le cas où le patient a déjà reçu bévacizumab (Avastin®) : débiter l'Avastin® en 30 minutes.

PROTCOLE BEVACIZUMAB (AVASTIN®) 10 mg/kg TOUTES LES 2 SEMAINES

LOMUSTINE (BELUSTINE®) TOUTES LES 6 SEMAINES

C1J1 Bévacizumab (Avastin®) en 1h30

DCI et produit	DOSE/j	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacizumab (Avastin®)	10 mg/kg	IVL	01h30	00h01	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9 %	100 mL	IV	00h10	01h31		Rinçage après bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
X h Ondansétron (Zophren®)mg X h Lomustine (Bélustine®) cycle 1 , Gélules de 40 mg X h Ondansétron (Zophren®) mg						

C1 J14 Bévacizumab (Avastin®) en 1h00

DCI et produit	DOSE/j	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacizumab (Avastin®)	10 mg/kg	IVL	01h00	00h01	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9 %	100 mL	IV	00h10	01h01		Rinçage après bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

C1 J28 Bévacizumab (Avastin®) et Cn J14 / Cn J28 suivants en 00h30

DCI et produit	DOSE/j	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacizumab (Avastin®)	10 mg/kg	IVL	00h30	00h01	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9 %	100 mL	IV	00h10	00h31		Rinçage après bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

C2 J1 Bévacicumab (Avastin®) et Cn J1 suivants

DCI et produit	DOSE/j	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacicumab (Avastin®)	10 mg/kg	IVL	00h30	00h01	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9 %	100 mL	IV	00h10	00h31		Rinçage après bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
X h Ondansétron (Zophren®)mg X h Lomustine (Bélustine®) cycle , Gélules de 40 mg ce jour X h Ondansétron (Zophren®) mg						

PROTOCOLE BEVACIZUMAB (AVASTIN®) 15 mg/kg TOUTES LES 3 SEMAINES
LOMUSTINE (BELUSTINE®) TOUTES LES 6 SEMAINES

C1 J1 Bévacizumab (Avastin®) en 01h30

DCI et produit	DOSE/j	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacizumab (Avastin®)	15 mg/kg	IVL	01h30	01h31	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9 %	100 mL	IV	00h10	01h31		Rinçage après bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
X h Ondansétron (Zophren®).....mg X h Lomustine (Bélustine®) cycle 1 , Gélules de 40 mg ce jour X h Ondansétron (Zophren®)..... mg						

C1 J21 Bévacizumab (Avastin®) en 01h00

DCI et produit	DOSE/j	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacizumab (Avastin®)	15 mg/kg	IVL	00h30	01h01	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9 %	100 mL	IV	00h10	01h01		Rinçage après bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

C2 J1 Bévacizumab (Avastin®) et Cn J1 suivants en 00h30

DCI et produit	DOSE/j	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacizumab (Avastin®)	15 mg/kg	IVL	00h30	00h01	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9 %	100 mL	IV	00h10	00h31		Rinçage après bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
X h Ondansétron (Zophren®)mg X h Lomustine (Bélustine®) cycle , Gélules de 40 mg ce jour X h Ondansétron (Zophren®) mg						

C2 J21 Bévacizumab (Avastin®) et Cn J21 suivants en 00h30

DCI et produit	DOSE/j	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacizumab = Avastin®	15 mg/kg	IVL	00h30	00h01	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9 %	100 mL	IV	00h10	00h31		Rinçage après bévacizumab (Avastin®)
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

BEVACIZUMAB – FOTEMUSTINE (AVASTIN® - MUPHORAN®)

Induction : Bévacicumab (Avastin®) 10 mg/kg tous les 14 jours + Fotémustine (Muphoran®) 75 mg/m² J1, J8 ;

Pause de 3 semaines ;

Maintenance : Bévacicumab (Avastin®) 10 mg/kg tous les 21 jours + Fotémustine (Muphoran®) 75 mg/m² tous les 21 jours

ou

Bévacicumab (Avastin®) 10 mg/kg tous les 14 jours + Fotémustine (Muphoran®) 80 mg/m² tous les 14 jours

ou

Bévacicumab (Avastin®) 15 mg/kg tous les 21 jours + Fotémustine (Muphoran®) 75 mg/m² tous les 21 jours

Bibliographie : Bihan et al., 2012 ; Soffietti et al., 2012 ; Soffietti et al., 2014 ; Lombardi et al., 2014

Rappels, conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription

Cf. chapitre Fotémustine (Muphoran®) seul et Bévacicumab (Avastin®) seul.

Administration et surveillance

- **Traitement d'induction**

Fotémustine (Muphoran®) 75 mg/m² à J1 et J8 et Bévacicumab (Avastin®) 10 mg/kg à J1 et J14

Suivi d'une pause thérapeutique de 3 semaines avant le traitement d'entretien

On a donc :

Si le patient n'a jamais reçu auparavant de Bévacicumab (Avastin®) :

J1 : bévacizumab (Avastin®) qui sera administré en 1h30 et fotémustine (Muphoran®)

J8 : fotémustine (Muphoran®)

J14 : bévacizumab (Avastin®) qui sera administré en 1h00

Suivi d'une pause thérapeutique de 3 semaines (soit 21 jours)

Dans le cas où le patient a déjà reçu bévacizumab (Avastin®) :

J1 : bévacizumab (Avastin®) qui sera administré en 30 minutes et fotémustine (Muphoran®)

J8 : fotémustine (Muphoran®)

J14 : bévacizumab (Avastin®) qui sera administré en 30 minutes

Suivi d'une pause thérapeutique de 3 semaines (soit 21 jours)

- **Traitement d'entretien**

Après la phase d'induction (c'est-à-dire à partir de J28)

A ce moment-là, le patient aura déjà reçu 2 injections de bévacizumab (Avastin®)
l'administration de ce dernier sera effectuée en 30 minutes (sauf avis médical)

Trois schémas d'administration peuvent être proposés.

- a) bévacizumab (Avastin®) 10 mg/kg tous les 21 jours + fotémustine (Muphoran®) 75 mg/m² tous les 21 jours
- b) bévacizumab (Avastin®) 10 mg/kg tous les 14 jours + fotémustine (Muphoran®) 80 mg/m² tous les 14 jours
- c) bévacizumab (Avastin®) 15 mg/kg tous les 21 jours + fotémustine (Muphoran®) 75 mg/m² tous les 21 jours

Le schéma est décidé par le médecin selon chaque personne soignée.

Tout comme bévacizumab (Avastin®) seul le médecin peut décider de diminuer la durée d'administration, après plusieurs cures sans problèmes, la surveillance à H0+2.

Ordonnances de sortie

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ambulatoire :

A effectuer 24 à 48 heures avant chaque injection de bévacizumab (Avastin®)

- hémogramme avec numération formule + plaquettes

- ionogramme sanguin, urée, créatinémie, glycémie
- ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine
- Bilirubinémie libre et conjuguée
- CRP
- Protéinurie sur échantillon ou bandelette urinaire (protéinurie des 24 heures sur demande particulière du médecin)

Ordonnance d'antiémétique

ondansétron 8 mg (Zophren[®]) ou granisétron 2 mg (Kytril[®])

Tableaux d'administration

PROTOCOLE BEVACIZUMAB (AVASTIN®) ET FOTEMUSTINE (MUPHORAN®)

Cycle 1 : Bévacizumab (Avastin®) en 1h30

DCI et produit	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	IV	0h15	00h00	NaCl 0,9% 50mL	
NaCl 0,9%	50 mL	IV	0h10	00h15		Rinçage après ondansétron
Fotémustine (Muphoran®)	75 – 80 mg/m ²	IV	1h00	00h25	SGL 5% 250 mL	A l'abri de la lumière
NaCl 0,9%	100 mL	IV	0h15	01h25		Rinçage après fotémustine
Surveillance				01h40		Contrôle TA
Bévacizumab (Avastin®)	10 mg/kg	IV	1h30	01h41	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9%	100 mL	IV	0h15	03h11		Rinçage après bévacizumab
Surveillance				03h40		Contrôle TA
Surveillance				05h40		Contrôle TA

Sétron le soir type Ondansétron (Zophren®) 8mg ou Granisétron (Kytril®) 2mg

Cycle 2 : Bévacizumab (AVASTIN®) n°2 en 01h00

DCI et produit	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	IV	0h15	00h00	NaCl 0,9% 50 mL	
NaCl 0,9%	50 mL	IV	0h10	00h15		Rinçage après ondansétron
Fotémustine (Muphoran®)	75 – 80 mg/m ²	IV	1h00	00h25	SGL 5% 250 mL	A l'abri de la lumière
NaCl 0,9%	100 mL	IV	0h15	01h25		Rinçage après fotémustine
Surveillance				01h40		Contrôle TA
Bévacizumab (Avastin®)	10 mg/kg	IV	1h00	01h41	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9%	100 mL	IV	0h15	02h41		Rinçage après bévacizumab
Surveillance				03h40		Contrôle TA
Surveillance				05h40		Contrôle TA

Sétron le soir type Ondansétron (Zophren®) 8mg ou Granisétron (Kytril®) 2mg

Cycle 3 et suivants: Bévacicumab (Avastin®) en 0h30

DCI et produit	Dose	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Ondansétron (Zophren®)	8 mg	IV	0h15	00h00	NaCl 0,9% 50 mL	
SGI 5%	100 mL	IV	0h10	00h15		Rinçage après ondansétron
Fotémustine (Muphoran®)	75 – 80 mg/m ²	IV	1h00	00h25	SGI 5% 250 mL	A l'abri de la lumière
NaCl 0,9%	100 mL	IV	0h15	01h25		Rinçage après fotémustine
Surveillance				01h40		Contrôle TA
Bévacicumab (Avastin®)	10 mg/kg	IV	0h30	01h41	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9%	100 mL	IV	0h15	02h11		Rinçage après bévacicumab
Surveillance				03h40		Contrôle TA
Surveillance				05h40		Contrôle TA

Sétron le soir type Ondansétron (Zophren®) 8mg ou Granisétron (Kytril®) 2mg

BEVACIZUMAB – CARBOPLATINE (AVASTIN® – CARBOPLATINE)

**Bévacizumab (Avastin®) 10 mg/kg tous les 14 jours +
Carboplatine AUC5 tous les 28 jours**

Bibliographie : Thompson et al., 2010 ; Field et al., 2013

Rappels, conditions cliniques, biologiques et radiologiques de validation de la prescription

Cf. chapitre carboplatine seul et bévacizumab (Avastin®) seul.

Administration Carboplatine et Bévacizumab (Avastin®) et surveillance Un cycle = 28 jours avec injection à J1 carboplatine et bévacizumab (Avastin®) et à J14 bévacizumab (Avastin®) seul.

Cf. les paragraphes d'administration et surveillance des chapitres bévacizumab (Avastin®) et carboplatine.

Nous avons donc comme schéma:

- C1 J1, C1 J14 avec bévacizumab (Avastin®) en 10 mg/kg toutes les 2 semaines

C1 J1 : bévacizumab (Avastin®) + carboplatine (cycle 1)

C1 J14 : bévacizumab (Avastin®) seul

C2 J1 : bévacizumab (Avastin®) + carboplatine (cycle 2)

C2 J14 : bévacizumab (Avastin®) seul

Poursuite jusqu'à progression

Ordonnances de sortie

Ordonnance pour la surveillance biologique à réaliser en ambulatoire :

- hémogramme avec numération formule + plaquettes

- ionogramme sanguin, urée, créatinémie, glycémie
 - ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine
 - Bilirubinémie libre et conjuguée
 - CRP
 - Protéinurie sur échantillon ou bandelette urinaire (protéinurie des 24 heures sur demande particulière du médecin)
-
- **Ordonnance NFS plaquettes tous les 14 jours**

Tableaux d'administrations

Le plus souvent Carboplatine est associé au Bévacicumab (Avastin[®]) après plusieurs autres protocoles, et le patient aura déjà reçu plusieurs injection de Bévacicumab (Avastin[®]), d'où un passage en 30 min du Bévacicumab (Avastin[®]) et d'une manière générale une surveillance tensionnelle réduite à H0+2.

Protocole Bévacicumab (Avastin[®]) 10 mg/kg toutes les 2 semaines Carboplatine toutes les 4 semaines

C1 J1 Bévacicumab (Avastin[®]) le plus souvent en 00h30 (si bevacizumab a déjà été administré)

DCI et produit	DOSE/j	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Méthylprednisolone (Solumédrol [®])	120 mg	IV	00h15	00h00		Dans la même poche qu'ondansétron
Ondansétron (Zophren [®])	8 mg	IV	00h15	00h00		Dans la même poche que méthylprednisolone
Carboplatine	AUC 5	IVL	01h00	00h15	SIG 5% 250 mL	Poche à l'abri de la lumière
NaCl 0,9%	100 mL	IV	00h15	01h15		Rinçage après carboplatine
Surveillance H0				01h30		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacicumab (Avastin [®])	10 mg/kg	IVL	00h30	01h30	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9 %	100 mL	IV	00h10	02h00		Rinçage après bévacizumab
Surveillance H0+2				03h30		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				05h30		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

C1 J14 Bévacizumab (Avastin®) 00h30 (si bevacizumab a déjà été administré)

DCI et produit	DOSE/j	Voie	Durée	Chrono	Solvant	Commentaires
Surveillance H0				00h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Bévacizumab (Avastin®)	10 mg/kg	IVL	00h30	00h00	NaCl 0,9% 100 mL	
NaCl 0,9 %	100 mL	IV	00h10	00h30		Rinçage après bévacizumab
Surveillance H0+2				02h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)
Surveillance H0+4				04h00		Contrôle des paramètres (voir surveillance)

GESTION DES PRINCIPALES TOXICITES

Nausées – vomissements

Tous les protocoles évoqués dans ce manuscrit ont un potentiel émétisant. Le potentiel émétisant du protocole correspond au potentiel émétisant du principe actif le plus émétisant :

<i>Faiblement émétisant</i>	<i>Modérément émétisant</i>	<i>Hautement émétisant</i>
	Carboplatine	Procarbazine
Etoposide	Fotémustine	
	Lomustine	
	Témozolomide	
Vincristine		

Extrait de Roila et al, Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v232–v243, 2010

La prise en charge prophylactique des nausées – vomissements dans la phase aiguë et dans la phase retardée est généralement réalisée selon les dernières recommandations de l'*European Society of Medical Oncology* (Roila et al, 2010; Bash et al. 2011), parfois adaptées par l'oncologue référent du patient:

Recommandations pour les agents moyennement émétisant :

Principe actif	Médicament	Dose à J1 (mg)	Dose à J2 (mg)	Dose à J3 (mg)
Ondansétron	ZOPHREN	8 mg x 2	-	-
Ou				
Granisétron	KYTRIL	2 mg x 2	-	-
Méthylprednisolone*	SOLUMEDROL	120 mg en une injection		
Prednisolone*	SOLUPRED	-	40 mg matin et midi	40 mg matin et midi

* ou autre corticoïde à dose pharmacologique équivalente

Recommandations pour les agents hautement émétisant :

Principe actif	Médicament	Dose à J1 (mg)	Dose à J2 (mg)	Dose à J3 (mg)	Dose à J4 (mg)
Ondansétron	ZOPHREN	8 mg x 2	-	-	
Ou					
Granisétron	KYTRIL	2 mg x 2	-	-	
Aprépitant	EMEND	125 mg	80 mg	80 mg	
Méthylprednisolone*	SOLUMEDROL	120 mg en une injection			
Prednisolone*	SOLUPRED	-	40 mg matin et midi	40 mg matin et midi	40 mg matin et midi

La prise en charge de ces effets indésirables doit se faire de manière optimale dès la première administration de façon à ne pas potentialiser la survenue d'effets indésirables anticipés pour les cures suivantes. A ce titre, les symptômes peuvent être traités par l'utilisation d'antidopaminergiques.

Exemples :

- métopimazine VOGALENE 7,5 mg 15 minutes avant chaque repas (dose maxi 30 mg/j) jusqu'à J3 si besoin
- métoclopramide PRIMPERAN 10 mg 15 minutes avant chaque repas (dose maxi 30 mg/j) jusqu'à J3 si besoin

La prise en charge des nausées – vomissements anticipés se fait de deux manières complémentaires :

- optimisation du traitement prophylactique

- prescription possible d'une benzodiazépine anxiolytique la veille au soir de la chimiothérapie et le matin avant l'entrée en hospitalisation (ex : alprazolam XANAX ou générique 0,25 ou 0,5 mg/prise)

Pour la lomustine, les corticoïdes peuvent être retirés si le médicament est bien toléré.

Pour l'association fotémustine-bévacizumab, ne pas ajouter de corticoïdes si la dose en traitement de base est suffisante.

Toxicité hématologique

Thrombopénie

	GRADE				
	1	2	3	4	5
Diminution du taux de plaquettes	< LLN *- 75 000/mm ³	< 75 000 – 50 000/mm ³	< 50 000- 25 000/mm ³	< 25 000/mm ³	-

*LLN= limite inférieure de la norme (cette limite variant selon les laboratoires nous ne pouvons pas mettre de chiffre)

Conseils à donner pour éviter saignements :

brosse à dents souple, pas d'utilisation d'objets tranchants (ex. éviter le couteau à steak pour éplucher un fruit, utiliser un rasoir électrique), éviter les sports violents (coups)....

En cas de saignement des gencives en présence d'une thrombopénie sévère (< 50 000/mm³), l'usage de la brosse à dents doit être proscrit. Un lavage des dents après chaque repas est recommandé à l'aide d'un coton tige imbibé de bain de bouche (sans alcool).

Conduite à tenir en cas de thrombopénie

- Si le taux de plaquettes est inférieur à 20 000 éléments par mm³

Transfusion de plaquettes **en urgence** dans l'hôpital le plus proche

- Si le taux de plaquettes est compris entre 20 000 - 50 000 éléments /mm³

- **Et pas de signes de saignements** : contrôler les prises de sang tous les 1 à 3 jours selon décision médicale jusqu'à ce que le taux de plaquettes soit supérieur à 50 000/mm³
- **Et signes de saignements** (Ex : saignements anormaux des gencives lors du brossage des dents, saignements du nez, apparition inhabituelle de bleus (appelées ecchymoses) ou de petites taches rouges ou mauve sur la peau (appelées pétéchies), présence de sang dans les selles ou les urines) : Transfusion de plaquettes doit être faite en urgence dans l'hôpital le plus proche.

Neutropénie

	GRADES				
	1	2	3	4	5
Diminution des neutrophiles	< LLN *- 1 500/mm ³	< 1 500 – 1 000/mm ³	< 1 000 - 500/mm ³	< 500/mm ³	
Neutropénie fébrile			ANC* < 1000/mm ³ + température > 38,3°C ou une température ≥ 38°C durant depuis plus d'1 heure	Conséquences mortelles, intervention urgente	Décès

*LLN= limite inférieure de la norme (cette limite variant selon les laboratoires nous ne pouvons pas mettre de chiffre)

*ANC= nombre de neutrophiles absolus (cette limite variant selon les laboratoires nous ne pouvons pas mettre de chiffre)

Conduite à tenir en cas de neutropénie:

En cas d’hyperthermie entre 38°C et 38,5°C : contrôler la température dans les 1 à 2 heures, si persistance d’une hyperthermie entre 38° et 38,5°C, ou en cas d’hyperthermie supérieure à 38,5°C :

- Faire une NFS plaquettes en urgence
- Si le taux de polynucléaires neutrophiles inférieur est à 500/mm³, consultation médicale en urgence (hospitalisation à envisager).

Toxicité hépatique

	GRADES				
	1	2	3	4	5
ASAT=TGO & ALAT =TGP	> ULN* – 3 x ULN	> 3,0 - 5,0 x ULN	> 5 ,0 - 20,0 x ULN	> 20,0 x ULN	-
PAL & Gamma GT	> ULN – 2,5 x ULN	> 2,5 - 5,0 x ULN	> 5,0 - 20,0 x ULN	> 20,0 x ULN	-
Bilirubine totale	> ULN – 1,5 x ULN	> 1,5 – 3,0 x ULN	> 3,0 – 10,0 x ULN	> 10,0 x ULN	

*ULN = limite supérieure de la norme (limite variant selon les laboratoires)

En cas de perturbation hépatique, en particulier si présence d’ictère, contrôler le TP et l’INR (signe de gravité)

Si TP < 50% = hépatite sévère, transfert en Unité de Soins Intensifs

Si TP < 50% et signes d’encéphalopathie hépatique = hépatite fulminante

Conduite à tenir

- Si transaminases entre 2,5 et 5 fois la norme : administrer le traitement, mais débiter les investigations hépatiques :
 - bilan sanguin spécifique :
 - sérologie hépatite B (Ag HBs, Ac anti-HBs et HBc),
 - sérologie hépatite C,
 - sérologie VHE,
 - IgM anti-VHA,
 - électrophorèse des protéines sériques,
 - anticorps anti-muscle lisse,
 - anticorps anti-nucléaires,
 - anticorps anti-mitochondries,
 - anticorps anti-LKM1,
 - TP.

à rediscuter également selon le contexte : intérêt de la sérologie VIH, VZV, HSV, CMV

- échographie hépatique et des voies biliaires systématique, bili-IRM à discuter après échographie

- surveillance régulière du bilan hépatique et avis spécialisé en hépatologie auprès d'un médecin habitué à la gestion des toxicités hépatiques des chimiothérapies

- Si transaminases supérieures à 5 fois la norme :
 - ne pas administrer le traitement, débiter les investigations hépatiques
 - bilan sanguin spécifique (cf ci-dessus)
 - échographie, bili-IRM
 - avis spécialisé en hépatologie auprès d'un médecin habitué à la gestion des toxicités hépatiques des chimiothérapies

- Si cholestase anictérique
 - administrer le traitement, mais débiter les investigations hépatiques

- surveillance régulière du bilan hépatique et avis spécialisé en hépatologie auprès d'un médecin habitué à la gestion des toxicités hépatiques des chimiothérapies

- Si ictère
 - ne pas administrer le traitement, débiter les investigations hépatiques
 - avis spécialisé urgent en hépatologie auprès d'un médecin habitué à la gestion des toxicités hépatiques des chimiothérapies

Toxicité rénale

	GRADES				
	1	2	3	4	5
Protéinurie	< 1,0 g/24h	1,0 – 3 g/24h	≥ 3 g/24h Syndrome néphrotique, si également : Protidémie < 60g/l et Albuminémie < 30g/l	-	-
Créatinine	> ULN* – 1,5 x ULN	> 1,5 - 3,0 x ULN	> 3,0 - 6,0 x ULN	> 6,0 x ULN	-

*ULN = limite supérieure de la norme (cette limite variant selon les laboratoires nous ne pouvons pas mettre de chiffre)

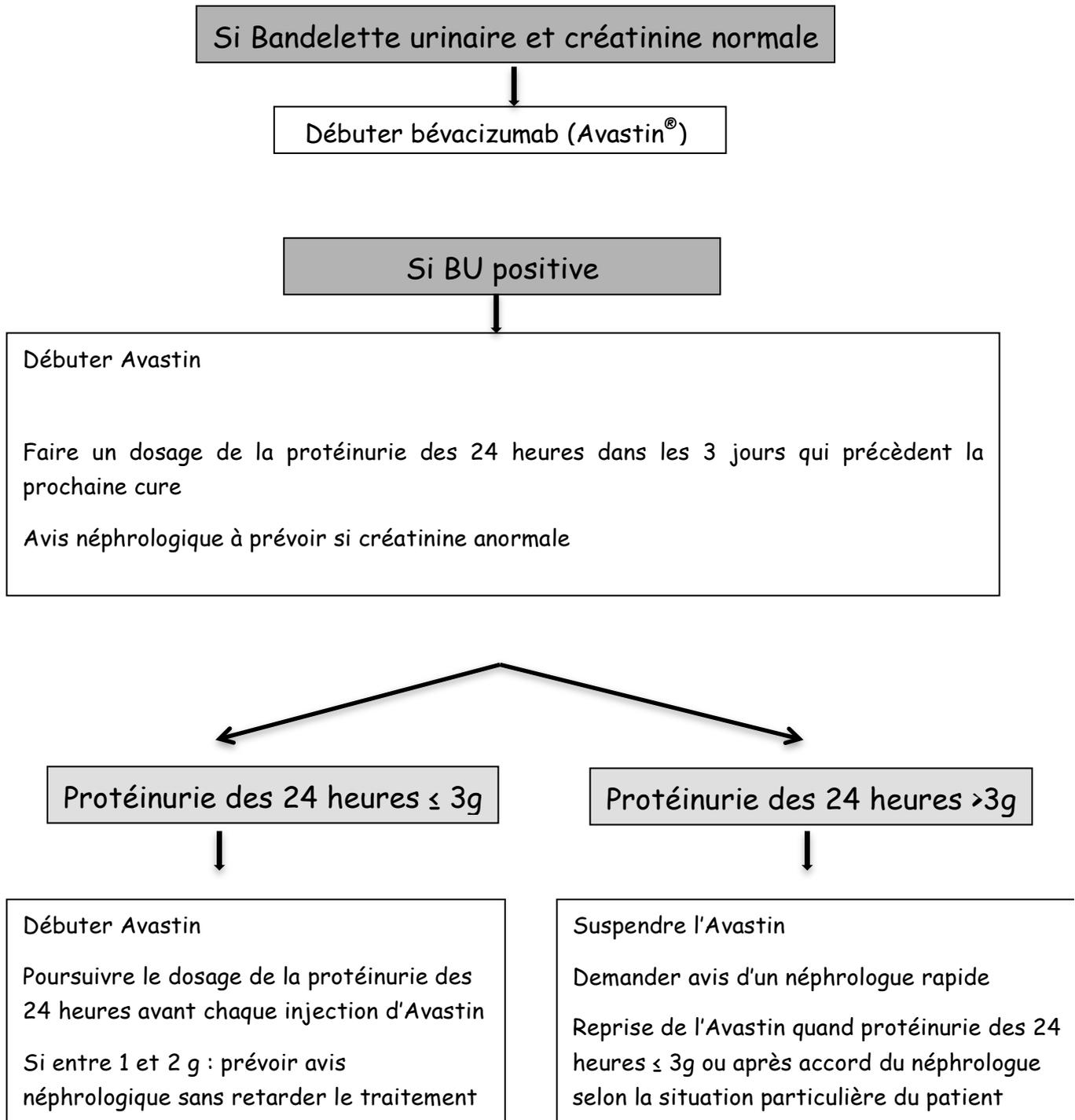
Dans les 48 heures avant chaque administration de bévacizumab (Avastin[®]) une protéinurie sur échantillon ou une bandelette urinaire sera faite.

En cas de protéinurie, bilan à compléter par un dosage de la créatininémie

Les patients traités par bévacizumab (Avastin[®]) et ayant des antécédents d'hypertension artérielle ont un risque plus élevé de développer une protéinurie. Une protéinurie peut être observée dans 21 à 64% des cas et peut parfois faire discuter une Ponction Biopsie Rénale. Les protéinuries > 3g/24 heures restent cependant rares (1,8% à 6,5%).

Bévacizumab (Avastin[®]) doit être interrompu temporairement lorsque le patient présente une protéinurie de Grade 3 et/ou associé à un syndrome néphrotique.

Un avis auprès d'un néphrologue habitué à la gestion des toxicités du bévacizumab doit être envisagé dès que la protéinurie des 24 heures est supérieure ou égale à 3 grammes afin de discuter de l'intérêt d'une ponction biopsie rénale selon le contexte. La poursuite du traitement est envisageable en fonction du contexte carcinologique. Cependant, le patient doit être tenu informé du risque de développer une insuffisance rénale terminale.



La poursuite de l'Avastin est possible même en cas de syndrome néphrotique après RCP néphro-oncologique car le risque de détérioration de la fonction rénale est important.

Hypertension artérielle

Définition :

HTA : PAS > 140 mm Hg et/ou PAD > 90 mm Hg

Sous bévacizumab (Avastin[®]), il existe un risque d'hypertension artérielle de novo ou déséquilibre tensionnel en cas d'hypertension existante.

En pratique :

Prendre la tension artérielle (TA) après 5 minutes de repos (patient couché de préférence)

Si TA ≤ 14/9 : OK Avastin[®]

Si TA > 14/9 :

- si hypertension artérielle connue s'assurer que la personne a bien pris son (ses) traitement(s) antihypertenseur(s), laisser la personne au calme et reprendre la tension 30 minutes après
- si hypertension artérielle non connue ou traitement(s) bien pris, mettre la personne au calme, proposer un soin de détente, reprendre la TA. Si la tension reste > 14/9 prévenir le médecin qui décidera de la conduite à tenir.

LES RISQUES EN CAS D'EXTRAVASATION

Les risques d'extravasation doivent systématiquement être prévenus lors de la pose d'une perfusion d'un médicament anticancéreux injectable, notamment la perméabilité de la voie de perfusion (reflux sanguin), la position de l'aiguille de Huber. Les dispositifs d'accès veineux doivent être rincés abondamment avant et après chaque administration pour éviter qu'ils ne se bouchent. Se référer au protocole de l'institution pour connaître la procédure à suivre.

	GRADES				
	1	2	3	4	5
Extravasation au site d'injection	-	Erythème avec symptômes associés (œdème, douleur, induration, phlébite	Ulcération ou nécrose, sévère dommage tissulaire : intervention chirurgicale indiquée	Conséquences mortelles, intervention urgente	Décès

Produits utilisés dans ce guide d'administration

Vincristine (Oncovin®) : vésicant

Fotémustine (Muphoran®) : irritant

Carboplatine : irritant

Bévacizumab (Avastin®) : non irritant, non vésicant

En cas d'extravasation par un agent vésicant ou par un grand volume d'un agent non vésicant, (10 mL), un avis de chirurgie plastique peut être recommandé.

Trousse d'extravasation : selon le protocole en vigueur dans l'établissement

REFERENCES

- Addeo R, Caraglia M, De Santi MS, Montella L, Abbruzzese A, Parlato C, Vincenzi B, Carraturo M, Faiola V, Genovese M, Cennamo G, Del Prete S. A new schedule of fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma. *J Neurooncol.* 2011;102(3):417-24.
- Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et autres produits de santé. Rappel des recommandations visant à prévenir les risques d'administration intratéchale de vinca-alcaloïdes. Disponible en ligne (ansm.sante.fr). 2009
- Basch B, Hesketh PJ, Kris MG, Prestrud AA, Temin S, Lyman GH. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Oncol Pract.* 2011; 7(6): 395–398.
- Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B, Nabors LB, Campone M, Wick A, Mason W, Mikkelsen T, Phuphanich S, Ashby LS, Degroot J, Gattamaneni R, Cher L, Rosenthal M, Payer F, Jürgensmeier JM, Jain RK, Sorensen AG, Xu J, Liu Q, van den Bent M. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(26):3212-8.
- Bihan C, Foscolo S, Boone M, Blonski M, Coutte A, Darlix A, Beauchesne P, Lefranc M, Lorgis V, Taillandier L, Chauffert B. Upfront Bevacizumab and Temozolomide or Fotemustine before Radiotherapy for Patients with Glioblastoma and Severe Neurological Impairment at Diagnosis. *Case Rep Oncol.* 2012;5(3):530-6.
- Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Blatt V, Santoro A, Faedi M, Amistà P, Gardiman M, Labianca R, Bianchini C, Ermani M, Reni M. Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;64(4):769-75.
- Calvert AH, Newell DR, Grumbell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, Siddik ZH, Judson IR, Gore ME, Wittshaw E. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1748-56
- Chatelut E, Canal P, Brunner V, Chevreau C, Pujol A, Boneu A, Roché H, Houin G, Bugat R. Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 573-80
- Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, Brandes AA, Hilton M, Abrey L, Cloughesy T. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370(8):709-22.

- Fabi A, Metro G, Vidiri A et al., “Low-dose fotemustine for recurrent malignant glioma: a multicenter phase II study,” *J Neuro-oncol* 2010;100(2): 209–215.
- Fabrini MG, Silvano G, Lolli I, Perrone F, Marsella A, Scotti V, Cionini L. A multi-institutional phase II study on second-line Fotemustine chemotherapy in recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2009;92(1):79-86.
- Field KM, Simes J, Wheeler H, Hovey EJ, Nowak AK, Cher L, Chris Brown, Livingstone A, Sawkins K, Rosenthal M, CABARET/COGNO Investigators. A randomized phase II study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma multiforme (CABARET), 2013 Cabaret Study (ASCO 2013, à compléter) <http://meetinglibrary.asco.org/content/82451>
- Frenay M, Giroux B, Khoury S, Derlon JM, and Namer M, “Phase II study of fotemustine in recurrent supratentorial malignant gliomas,” *Eur J Cancer* 2011;27(7):852–856.
- Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WK, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R, Vredenburgh J, Huang J, Zheng M, Cloughesy T. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4733-40.
- Reyes-Botero G, Honnorat J, Chinot OL, Taillandier L, Catry-Thomas I, Barriere J, et al. Temozolomide plus bevacizumab in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status: An Anocéf phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2013
- Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, Armstrong TS, Wefel JS, Won M, Blumenthal DT, Mahajan A, Schultz CJ, Erridge S, Baumert B, Hopkins KI, Tzuk-Shina T, Brown PD, Chakravarti A, Curran WJ Jr, Mehta MP. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4085-91.
- Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, Colman H, Chakravarti A, Pugh S, Won M, Jeraj R, Brown PD, Jaeckle KA, Schiff D, Stieber VW, Brachman DG, Werner-Wasik M, Tremont-Lukats IW, Sulman EP, Aldape KD, Curran WJ Jr, Mehta MP. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370(8):699-708.
- Lombardi G, Farina P, Della Puppa A, Cecchin D, Pambuku A, Bellu L, Zagonel V. An Overview of Fotemustine in High-Grade Gliomas: From Single Agent to Association with Bevacizumab. *Biomed Res Int.* 2014;2014:698542.
- Narducci F, Jean-Laurent M, Boulanger L, El Bédoui S, Mallet Y, Houpeau JL et al, Totally implantable venous access port systems and risk factors for complications: a one-year prospective study in a cancer centre. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(10):913-8
- Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, Shields C, Kirby S, Macdonald DR, Eisenstat DD, Thiessen B, Forsyth P, Pouliot JF. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2051-7.

- Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballaton E et al, guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy – and radiotherapy – induced nausea and vomiting : results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncology*. 2010;21(s5):v232 – v243
- Santoni M, Scocciati S, Lollilet al., “Efficacy and safety of second-line fotemustine in elderly patients with recurrent glioblastoma,” *Journal of Neuro-Oncology* 2013; 113(3):397–401.
- Scocciati S, Detti B, Sardaro A et al., “Second-line chemotherapy with fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma: a single institution experience,” *Anticancer Drugs* 2008; 19(6):613–620.
- Soffietti R, Trevisan E, Bosa C, Bertero L, and R. Ruda R, “Phase II trial of bevacizumab and fotemustine in recurrent grade III gliomas,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 30, 2012, Abstract 2075.
- Soffietti R, Trevisan E, Bertero L, Cassoni P, Morra I, Fabrini MG, Pasqualetti F, Lolli I, Castiglione A, Ciccone G, Rudà R. Bevacizumab and fotemustine for recurrent glioblastoma: a phase II study of AINO (Italian Association of Neuro-Oncology). *J Neurooncol*. 2014;116(3):533-41.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987-96.
- Taal W, Sleijfer S, Van Heuvel I, Sillevius Smitt PAE, Bromberg JEC, Vernhout R, Van den Bent MJ. Toxicity of combined bevacizumab-lomustine treatment in patients with recurrent glioblastoma (BELOB study): *Neuro-Oncology* 2013;12(suppl. 4):iv37-iv57.
- Thomas F, Séronie-Vivien S, Gladieff L, Dalenc F, Durrand V, Malard L, Lafont T, Poublanc M, Bugat R, Chatelut E. Cystatin C as a new covariate to predict renal elimination of drugs: application to carboplatin. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(12): 1305-16.
- Thompson EM, Dosa E, Kraemer DF, Neuwelt EA. Treatment with bevacizumab plus carboplatin for recurrent malignant glioma. *Neurosurgery*. 2010;67(1):87-93.
- van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Spos L, Haaxma-Reiche H, Kros JM, van Kouwenhoven MC, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2715-22.

- Warnick RE, Prados MD, Mack EE, Chandler KL, Doz F, Rabbitt JE, Malec MK. A phase II study of intravenous carboplatin for the treatment of recurrent gliomas. *J Neurooncol.* 1994;19(1):69-74.
- Wick W, Platten M, Weller M. New (alternative) temozolomide regimens for the treatment of glioma. *Neuro Oncol.* 2009;11(1):69-79.
- Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, van den Bent MJ, Carpentier AF, Cher LM, Mason W, Weller M, Hong S, Musib L, Liepa AM, Thornton DE, Fine HA. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1168-74.
- Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M; NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):707-15.
- Weiler M, Hartmann C, Wiewrodt D, Herrlinger U, Gorlia T, Bähr O, Meyermann R, Bamberg M, Tatagiba M, von Deimling A, Weller M, Wick W. Chemoradiotherapy of newly diagnosed glioblastoma with intensified temozolomide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(3):670-6.
- Yung WK, Mechtler L, Gleason MJ. Intravenous carboplatin for recurrent malignant glioma: a phase II study. *J Clin Oncol.* 1991;9(5):860-4.