



RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE HORS GHS

PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES HORS GHS

CANCERS DU SEIN

DATE DE PUBLICATION : JUIN 2011



SOMMAIRE

PRÉAMBULE	3
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES TEMPORAIRES DEPUIS LA VERSION DE FÉVRIER 2010	5
SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX DE LA LISTE « HORS-GHS » DANS LES CANCERS DU SEIN	6
▶ AVASTIN® - Bevacizumab	9
▶ CAELYX® - Chlorhydrate de doxorubicine liposomale pegylée	11
▶ FASLODEX® - Fulvestrant	16
▶ HERCEPTIN® - Trastuzumab	17
▶ MYOCET® - Doxorubicine liposomale	21
▶ TAXOTERE® et génériques - Docétaxel	23
▶ THEPRUBICINE® - Pirarubicine	27
ANNEXE.....	28
SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNÉES NE PERMET PAS L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE	28
ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 16 DÉCEMBRE 2010	28
▶ AVASTIN® - Bévacyzumab	29
▶ CAELYX® - Chlorhydrate de doxorubicine liposomale pégylée	32
▶ HERCEPTIN® - Trastuzumab	35
▶ MYOCET® - Doxorubicine liposomale	43
▶ TAXOTERE® et génériques - Docetaxel	44
Experts ayant participé à ces travaux	47

PRÉAMBULE

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

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

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

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

Pour chaque médicament, trois catégories de situations sont identifiées :

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

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

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

La classification en situations temporairement acceptables et non acceptables est basée sur l'analyse des données cliniques disponibles à la date du 16 décembre 2010 pour l'ensemble des molécules. Cette classification est sujette à réévaluation en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques. En tout état de cause, les protocoles thérapeutiques temporaires sont établis pour une durée maximale de 4 ans, et feront l'objet de réévaluations à intervalles réguliers.

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

Forme de présentation

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

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

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

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

De façon pratique, il est donc nécessaire :

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

NOTA :

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

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

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

Les spécialités anticancéreuses de la liste « hors GHS » pour lesquelles aucun usage n'est identifié dans le cancer du sein, ne sont pas mentionnées dans le référentiel de bon usage « cancers du sein ».

MODIFICATIONS APORTEES AUX PROTOCOLES THERAPEUTIQUES TEMPORAIRES DEPUIS LA VERSION DE FEVRIER 2010

- Pas de nouveau PTT défini.

- PTT supprimés :

HERCEPTIN®-trastuzumab :

En raison de l'extension d'indication d'AMM d'HERCEPTIN (notifiée en avril 2011), suppression du PTT suivant :

Traitement adjuvant des cancers du sein, en association concomitante à une chimiothérapie adjuvante comprenant paclitaxel ou docetaxel (après un schéma par anthracyclines).

TAXOTERE®-docétaxel :

En raison de l'extension d'indication d'AMM de TAXOTERE® -docétaxel (juillet 2010) en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide, dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire, le PTT accordé dans cette situation a été supprimé.

TAXOL, PAXENE et GENERIQUES® - paclitaxel :

En raison de la radiation du paclitaxel de la liste en sus depuis le 1^{er} mars 2010, 2 PTT ont été supprimés :

- Paclitaxel hebdomadaire dans les cancers du sein en situation métastatique
- Paclitaxel hebdomadaire dans les cancers du sein N+ en situation adjuvante

SYNTHESE DE L'EVALUATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX DE LA LISTE « HORS-GHS » DANS LES CANCERS DU SEIN

JUIN 2011

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

CANCERS DU SEIN	AMM	PTT	SNA
▶ AVASTIN® - Bévacicumab			
▪ AVASTIN® en association au paclitaxel est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique.	X		
▪ AVASTIN® en association à la capécitabine, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclus d'un traitement par Avastin en association à la capécitabine	X		
▪ Cancers du sein métastatiques, en traitement de première ligne, en monothérapie « d'emblée »			X
▶ CAELYX® - Chlorhydrate de doxorubicine liposomale pégylée			
▪ CAELYX® est indiqué en monothérapie, chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté	X		
▪ Cancers du sein métastatiques, en association avec le trastuzumab			X
▪ Cancers du sein métastatiques, en association avec les taxanes			X
▶ FASLODEX® - Fulvestrant			
▪ FASLODEX® est indiqué en traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastaté, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux œstrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-œstrogènes	X		
▶ HERCEPTIN® - Trastuzumab			
HER-2 : IHC3+ et/ou FISH+, et/ou CISH+ HER-2 : IHC 1+, IHC 2+, et/ou FISH-, et/ou CISH-	X		X
▪ Cancers du sein métastatique, en monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et une taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patientes. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas	X		
▪ Cancers du sein métastatiques, en association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé	X		

CANCERS DU SEIN	AMM	PTT	SNA
▪ Cancers du sein métastatiques, en association avec le docetaxel, chez les patientes non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique	X		
▪ Cancers du sein métastatiques, en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab	X		
▪ En traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2, après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée)	X		
▪ En traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2, après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docetaxel	X		
▪ En traitement adjuvant du cancer du sein associant le docetaxel et le carboplatine	X		
▪ Cancers du sein en situation métastatique, en association avec paclitaxel hebdomadaire, chez les patients non pré-traités par l'association trastuzumab-paclitaxel		X	
▪ Cancers du sein en situation métastatique, en association avec capécitabine, après progression sous trastuzumab associé ou non aux taxanes		X	
▪ Association avec les anthracyclines en situation métastatique, néo-adjuvante et adjuvante			X
► MYOCET® - Doxorubicine liposomale			
▪ Myocet®, en association au cyclophosphamide, est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique de la femme, en première ligne.	X		
▪ Cancers du sein, en association avec trastuzumab (Herceptin®)			X
► TAXOTERE® - Docétaxel			
▪ Taxotere® (docetaxel) en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire	X		
▪ Taxotere® (docetaxel) en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire.	X		
▪ En association à la doxorubicine, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection	X		
▪ En monothérapie dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant	X		
▪ En association au trastuzumab, dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, chez les patientes non prétraitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique	X		
▪ En association à la capécitabine, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline	X		
▪ Traitement adjuvant des cancers du sein opérables avec atteinte ganglionnaire, en association séquentielle après trois cycles de FEC 100, et à raison de trois cures de docetaxel (100 mg/m ²)		X	
▪			

CANCERS DU SEIN	AMM	PTT	SNA
<ul style="list-style-type: none"> Traitement adjuvant des cancers du sein opérables sans atteinte ganglionnaire, en association simultanée au cyclophosphamide (protocole TC, docetaxel 75mg/m²) 		X	
<ul style="list-style-type: none"> Traitement adjuvant des cancers du sein opérables sans atteinte ganglionnaire, en association séquentielle (docetaxel, 100 mg/m²) à une chimiothérapie avec une anthracycline et cyclophosphamide (protocole AC suivi de T) ou séquentielle avec anthracycline, cyclophosphamide et fluorouracile (3 FEC 100 suivi de 3 docetaxel, 100 mg/m²) 		X	
► THEPRUBICINE® - Pirarubicine			
<ul style="list-style-type: none"> Cancers du sein métastatiques et en cas de récurrence locale 	X		

▶ AVASTIN® - BEVACIZUMAB	
Nom commercial	AVASTIN
Dénomination commune internationale	BEVACIZUMAB
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	ROCHE
Présentation	25 mg/ml, fl 4 ml et 16 ml
Date de publication	Juin 2011

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- AVASTIN® en association au paclitaxel est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique.
- AVASTIN® en association à la capécitabine, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclus d'un traitement par Avastin en association à la capécitabine

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancers du sein métastatiques, en monothérapie «d'emblée».

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancers du sein métastatique, en monothérapie « d'emblée »

Une seule étude concernant l'utilisation du bevacizumab en monothérapie dans les cancers du sein métastatiques, a été publiée. Il s'agit d'une étude phase I/II d'escalade de dose de bevacizumab en monothérapie tous les 15 jours.

Cet essai a inclus 75 patientes comparant bevacizumab aux doses de 3 mg/kg (n=18) vs 10 mg/kg (n=41) vs 20 mg/kg (n=21) jusqu'à progression. Les objectifs principaux étaient la tolérance et le taux de réponse [1].

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation			Toxicité				
COBLEIGH 2003 [1]	Essai de phase I/II (escalade de doses). n= 75 Evaluation du bevacizumab en monothérapie d'emblée dans les cancers du sein métastatiques pré-traités.	3 posologies de bévacizumab utilisées : - 3 mg/kg - 10 mg/kg - 20 mg/kg	Critères (n, %)	3 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	Evènements (n,%)	3 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
			Réponse complète	0	1 (2,4)	0	HTA	4 (22)	7 (17)	3 (19)
			Réponse partielle	1 (5,6)	4 (9,8)	1 (6,3)	Protéinurie	1 (6)	1 (2)	1 (6)
			RC-RP- Maladie stable à 22 semaines.	2 (11)	7 (17)	3 (19)	Thrombose	0	2 (5)	0
			Durée médiane de réponse	3,1	5,5	8	Saignement	0	0	0
			Médiane de survie	14	12,8	7,6	IC/cardio-myopathie	0	1 (2)	1 (6)
							Céphalées	0	0	3 (19)

Cette étude a montré une certaine activité du bevacizumab dans le traitement du cancer du sein avec un profil de tolérance correcte, avec toutefois une médiane de survie inversement corrélée à la dose.

La publication disponible à ce jour relative à l'utilisation de bevacizumab en monothérapie « d'emblée » dans le cancer du sein métastatique montre un bénéfice inférieur par rapport aux alternatives thérapeutiques. Par conséquent, l'utilisation de bevacizumab dans cette situation n'est pas acceptable actuellement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Cobleigh MA et al. A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. Semin Oncol 2003; 30 \(5 suppl; 16\) : 117-24](#)

▶ CAELYX® - CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE LIPOSOMALE PEGYLEE	
Nom commercial	CAELYX®
Dénomination commune internationale	CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE LIPOSOMALE PEGYLEE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	JANSSEN-CILAG
Présentation	2 mg/ml, fl 10 ml et 25 ml
Date de publication	Juin 2011

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Caelyx® est indiqué en monothérapie, chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique avec un risque cardiaque augmenté.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancers du sein métastatiques, en association avec le trastuzumab.
- Cancers du sein métastatiques, en association avec les taxanes.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancers du sein métastatiques, en association avec le trastuzumab

Aucune publication disponible à ce jour ne permet de démontrer une meilleure tolérance cardiaque de cette anthracycline liposomale associée au trastuzumab qu'avec une anthracycline non liposomale.

Cancers du sein métastatiques, en association avec les taxanes

L'association de Caelyx® avec les taxanes ne peut être envisagée actuellement en raison des toxicités cutanéomuqueuses cumulées, particulièrement avec les schémas fractionnés [1, 2].

Dans l'étude de phase II d'Alexopoulos et al [3], le docetaxel (75 mg/m², J2) associé au Caelyx® (30 mg/m², J1) est administré toutes les 3 semaines chez 44 patientes en première ligne de cancer du sein métastatique. Le taux de réponse est de 64,3 % dont 14,3 % de réponse complète. Les toxicités sévères grade 3-4 rapportées sont modestes (neutropénie 18,4 %, aplasie fébrile 9 %, syndrome mains-pieds 9 %). Les doses ont été réduites chez 16 % des patientes et seulement 2 patientes ont arrêté le traitement pour toxicité.

Une étude de phase III, de Sparano et al [4], incluant 751 patients, a évalué l'association docetaxel-doxorubicine liposomale pégylée en comparaison à docetaxel en monothérapie, en traitement des cancers du sein métastatique, chez des patients ayant reçu un traitement néo-adjuvant ou adjuvant comportant des anthracyclines.

La médiane de temps jusqu'à progression a été de 7,0 mois pour le bras docetaxel en monothérapie et de 9,8 mois pour le bras recevant l'association docetaxel-doxorubicine pégylée. Le taux de réponse globale a été de 26 % pour le bras docetaxel en monothérapie et de 35 % pour le bras recevant docetaxel associé à la doxorubicine liposomale pégylée. La survie globale a été similaire dans les deux bras.

Les toxicités de grade 3-4 ont été de 72 % dans le bras docetaxel en monothérapie et de 78 % pour le bras recevant l'association. Les toxicités cutanéomuqueuses ont été plus fréquentes dans le bras recevant l'association docetaxel-doxorubicine liposomale pégylée avec 61 % (dont 24 % de grade 3) versus 1 % (grade 3 : 0 %) dans le bras docetaxel en monothérapie.

Les mucites et stomatites ont également été plus fréquentes dans le bras recevant l'association, avec un taux de 52 % (dont 11 % de grade 3) versus 14 % (dont 1 % de grade 3) dans le bras traité par docetaxel seul.

Dans l'étude de Vorobiof [5], le Caelyx® (30 mg/m², J1) est associé au paclitaxel (175 mg/m², J1) toutes les 3 semaines en 1^{ère} ligne de chimiothérapie en situation métastatique chez 34 patientes. Le taux de réponse rapporté est de 73 % dont 21 % de réponse complète. Deux patientes sont décédées de toxicité (insuffisance hépatorenale et aplasie fébrile).

L'essai de phase II, de De La Fouchardière et al (essai CAPYTTOLE) [6], incluant 67 patients atteints de cancer du sein métastatique, a évalué l'association doxorubicine liposomale pégylée-docetaxel de façon concomitante, à deux doses différentes.

Malgré un taux de réponse (réponse partielle) de 49 % et un taux de bénéfice clinique de 47 %, les toxicités hématologiques et cutanéomuqueuses de type syndrome mains-pieds et stomatites étaient importantes et ont conduit à une modification des doses.

En raison de la fréquence et de la gravité des toxicités cutanéomuqueuses, l'utilisation de l'association doxorubicine liposomale pégylée avec les taxanes dans les cancers du sein n'est pas acceptable.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
BOURGEOIS 2006 [1]	Essai de phase I-II n= 30 Evaluation de la dose maximale tolérée et de la dose recommandée pour l'association doxorubicine liposomale pégylée-paclitaxel hebdomadaire, en traitement de 1 ^{ère} ligne des cancers du sein métastatiques.	- doxorubicine liposomale pégylée : dose initiale de 30 mg/m ² , avec augmentation par palier de 5 mg/m ² , administré en IV sur 60 min, à J1. - paclitaxel administré à J1, J8 et J15 : à J1 dose initiale à 80 mg/m ² (schéma A, n=9) puis modifiée à 70 mg/m ² , avec augmentation par palier de 10 mg/m ² (schéma B, n=21), puis dose fixe de 90 mg/m ² , administrée à J8 et J15, en IV sur 60 min.	Pas de données d'efficacité disponibles.	Toxicités cutanéomuqueuses chez tous les patients traités avec le schéma A, avec arrêt du traitement pour 5 patients. Deux toxicités-dose-limitantes à type de neutropénie fébrile, observées avec doxorubicine liposomale pégylée à 35 mg/m ² et paclitaxel 80 mg/m ² à J1 et à 90 mg/m ² à J8 et J15, et définies comme les doses recommandées.
MORABITO 2004 [2]	Essai de phase II n= 57 Evaluation de l'association doxorubicine liposomale pégylée (PLD) avec docetaxel hebdomadaire, dans les cancers du sein au stade avancé.	- PLD : dose initiale de 30 mg/m ² à J1 puis escalade de doses. - Docetaxel : dose fixe à 35 mg/m ² à J2 et J9. Administration d'un cycle toutes les 3 semaines	Analyse sur la population en intention-de-traiter Taux de réponse objective : 59,5 % (IC95 % : 43,3 %- 74,4 %) Temps médian jusqu'à progression : 9 mois. Taux de Survie globale estimée à 18 mois : 62 %.	PLD : Dose maximale tolérée de 40 mg/m ² . Toxicités dose-limitantes : - neutropénie fébrile. - érythrodysesthésie palmo-plantaire. 42 patients ayant reçu la dose établie pour un total de 194 cycles administrés. Parmi ceux-ci : 3 patients sortis de l'essai en raison d'une réaction allergique sévère lors de la 1 ^{ère} administration de doxorubicine liposomale pégylée. Toxicités hématologiques modérées. Toxicités non-hématologiques grade 1-3 les plus fréquentes : - stomatites : 47,5 % - érythrodysesthésie palmo-plantaire : 38 %. Pas de toxicité cardiaque observée.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
ALEXOPOULOS 2004 [3]	Essai de phase II n=44 Evaluation de l'association docetaxel + doxorubicine liposomale pégylée, chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique, en 1 ^{ère} ligne de CT.	Docetaxel : 75 mg/m ² à J2. + doxorubicine liposomale pégylée : 30 mg/m ²	Réponse globale : 64,3 %. Réponse complète : 14,3 %	Toxicités sévères grade 3-4 : - neutropénie : 18,4 % - aplasie fébrile : 9 % - syndrome mains-pieds 9 %. Réduction des doses pour toxicité chez 16 % des patients. Arrêt du traitement pour toxicité pour 2 patients.
SPARANO 2009 [4]	Essai de phase III n= 751 Evaluation de l'association docetaxel + doxorubicine liposomale pégylée en comparaison à docetaxel en monothérapie dans les cancers du sein métastatiques.	- bras n°1 : Docetaxel en monothérapie : 75 mg/m ² tous les 21 jours. - bras n°2 : PLD : 320 mg/m ² suivi de docetaxel 60 mg/m ² tous les 21 jours. Traitement poursuivi jusqu'à progression ou toxicité imposant l'arrêt du traitement.	Médiane du temps jusqu'à progression : - bras n°1 : 7,0 mois - bras n°2 : 9,8 mois. (HR : 0,65 ; IC 95 % : 0,55-0,77, p=0,00001) Taux de réponse globale : - bras n° 1 : 26 % - bras n° 2 : 35 %. (=0,0085). Survie globale similaire dans les deux bras : HR= 1,02 ; IC95 % 0,86 à 1,22).	Toxicités grade 3-4 : - bras n°1 : 72 % - bras n°2 : 78 % Syndrome main-pied : - bras n°1 : 1 % (dont grade 3 : 0 %) - bras n°2 : 61 % (dont grade 3 : 24 %) Mucites /stomatites : - bras n°1 : 14 % (dont grade 3 : 1 %) - bras n°2 : 52 % (dont grade 3 : 11 %).
VOROBIOF 2004 [5]	Essai de phase II n= 34 Evaluation de l'association doxorubicine liposomale pégylée + paclitaxel	doxorubicine liposomale pégylée : 30 mg/m ² paclitaxel : 175 mg/m ²	Réponse globale : 73 % (IC95 % : 55 % - 86 %). Réponse complète : 7 pts soit 20,5 %. Réponse partielle : 18 pts soit 52,9 %	Toxicités grade3-4 documentées chez un faible nombre de patientes. Décès de 2 patientes (insuffisance hépatorénale et aplasie fébrile). Embolie pulmonaire chez 1 patient, qui a poursuivi le traitement.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation
DE LA FOUCHARDIER E 2009 [6]	Phase II (GYNECO Trial CAPYTTOLE) n= 67 Evaluation de l'association DLP + docétaxel en 1ère ligne de chimiothérapie dans les cancers du sein métastatiques	Bras A (n= 53) : 6 cycles de DLP 35 mg/m ² à J1 + docétaxel 40 mg/m ² à J1 et J15, tous les 28 jours Bras B (n=14) : Doses modifiées en raison de toxicités avec DLP 30 mg/m ² à J1 + docétaxel 75 mg/m ² à J2, toutes les 3 semaines	Nombre moyen de cycles administrés dans chaque bras : 4
			Toxicités principales dans le bras A : toxicités hématologiques, syndrome mains-pieds, stomatites
			Toxicités principales dans le bras B : Syndrome mains-pieds grade 3-4 (plus élevé que dans le bras A : 43 % versus 21 %), neutropénie fébrile (grade 3-4 : 14 % versus 7 %), toxicités hématologiques.
			Infection grade 3-4 : 14 % dans B, 2 % dans A Anémie grade 3-4 : 14 % dans B, 0 % dans A Stomatites grade 3-4 : plus importantes dans A avec 15 % versus 7 % dans B
			Bénéfice clinique : 47 %
			Parmi les patients ayant une tumeur mesurable
			49 % de réponse partielle
			27 % ayant une maladie stable
			13 % ayant une progression de la maladie

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Bourgeois H, Ferru A, Lortholary A et al. Phase I-II study of pegylated liposomal doxorubicin combined with weekly paclitaxel as first-line treatment in patients with metastatic breast cancer. Am J Clin Oncol. 2006 Jun;29\(3\):267-75](#)
2. [Morabito A, Gattuso D, Stani SC et al. Safety and activity of the combination of pegylated liposomal doxorubicin and weekly docetaxel in advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2004 Aug;86\(3\):249-57](#)
3. [Alexopoulos A, Karamouzis MV, Stavrinides H et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin \(Caelyx\) and docetaxel as first-line treatment in metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2004 Jun;15\(6\): 891-5.](#)
4. Sparano JA, Makhson AN, Semiglazov VF, Tjulandin SA, Balashova OI, Bondarenko IN et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel significantly improves time to progression without additive cardiotoxicity compared with docetaxel monotherapy in patients with advanced breast cancer previously treated with neoadjuvant-adjuvant anthracycline therapy: results from a randomized phase III study. J Clin Oncol 2009 September 20;27(27):4522-9.
5. [Vorobiof DA, Rapoport BL, Chasen MR. et al. First line therapy with paclitaxel \(Taxol\) and pegylated liposomal doxorubicin \(Caelyx\) in patients with metastatic breast cancer: a multicentre phase II study. Breast. 2004 Jun;13 \(3\):219-26](#)
6. [De la Fouchardiere C, Largillier R, Goubely Y, Hardy-Bessard AC, Slama B, Cretin J, Orfeuvre H, Paraiso D, Bachelot T, Pujade-Lauraine E. Docetaxel and pegylated liposomal doxorubicin combination as first-line therapy for metastatic breast cancer patients: results of the phase II GINECO trial CAPYTTOLE. Ann Oncol 2009 December; 20\(12\):1959-63.](#)

► FASLODEX® - FULVESTRANT

Nom commercial	FASLODEX®
Dénomination commune internationale	FULVESTRANT
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	ASTRA ZENECA
Présentation	sol.inj. 250 mg/5ml
Date de publication	Juin 2011

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- FASLODEX® est indiqué en traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux œstrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-œstrogènes.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

► HERCEPTIN® - TRASTUZUMAB	
Nom commercial	HERCEPTIN®
Dénomination commune internationale	TRASTUZUMAB
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	ROCHE
Présentation	fl. 150 mg sol. à diluer pour perf.
Date de publication	Juin 2011

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

■ Cancers du sein métastatique

Herceptin® est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER2 :

- en monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et une taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patientes. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.
- en association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.
- en association avec le docetaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
- en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.

■ Cancers du sein en situation adjuvante

Herceptin® est indiqué en traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2,

- après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) (voir rubrique 5.1 du RCP).
- après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docetaxel.

- en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docetaxel et le carboplatine.

Herceptin® ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou en situation adjuvante dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification déterminée par une méthode précise et validée (voir rubrique 4.4 et 5.1 du RCP).

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Cancers du sein en situation métastatique, en association avec paclitaxel hebdomadaire, chez les patients non pré-traités par l'association trastuzumab-paclitaxel.
- Cancers du sein en situation métastatique, en association avec capécitabine, après progression sous trastuzumab associé ou non aux taxanes.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancers du sein avec statut HER-2 HIC1+, HIC2+ et/ou FISH-
- Association avec les anthracyclines en situation métastatique, néo-adjuvante et adjuvante.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATION TEMPORAIREMENT ACCEPTABLE (PTT)

Cancers du sein en situation métastatique, en association avec paclitaxel hebdomadaire, chez les patients non pré-traités par l'association trastuzumab-paclitaxel.

Cancers du sein en situation métastatique, en association avec capécitabine, après progression sous trastuzumab associé ou non aux taxanes.

De nombreuses études de phase II non randomisées ont été réalisées avec un schéma hebdomadaire de chimiothérapie (paclitaxel, vinorelbine) ou en association avec la capécitabine [1, 2, 3]. De plus, des études rétrospectives montrent un bénéfice apparent à la poursuite du trastuzumab au-delà de la progression taxanes - trastuzumab et en association avec une nouvelle chimiothérapie.

Le schéma hebdomadaire de paclitaxel semble donner des résultats supérieurs et surtout plus constants que le schéma toutes les 3 semaines.

Von Minckwitz et al. [4] ont étudié l'efficacité d'un traitement par trastuzumab en association à la capécitabine, versus capécitabine seule, chez des patientes atteintes de cancers du sein localement avancé ou métastatique, avec un statut HER-2 positif, ayant présenté une progression de la maladie sous trastuzumab associé ou non à une chimiothérapie de première ligne ou en situation adjuvante. Une première analyse de cette étude montre une augmentation du temps jusqu'à progression avec un résultat de 8,2 mois pour le bras capécitabine-trastuzumab, contre 5,6 mois pour le bras capécitabine en monothérapie.

Auteur	Traitement	n	Réponse %	Durée de réponse méd. mois	Temps jusqu'à progression méd. mois	Survie méd. mois
SEIDMAN 2001 [1]	Paclitaxel 90 mg/m ² hebdomadaire + trastuzumab hebdomadaire.	95	57	7	-	-
FOUNTZILAS 2001 [2]	Paclitaxel 90 mg/m ² hebdomadaire + trastuzumab hebdomadaire.	34	62	11,6	9	-
XU 2006 [3]	Capecitabine 1250 mg/m ² , 2 fois/J, jours 1-14, q 3 s + trastuzumab hebdomadaire.	43	63	-	-	-
VON MINCKWITZ 2009 [4]	Capecitabine 2500 mg/m ² , jour 1-14, q21, monothérapie	78	24,6		5,6	19,9
	Versus : Capecitabine 2500 mg/m ² , jours 1-14, q 21jours + trastuzumab 6 mg/kg, q 21jours	78	49,1		8,2 (HR=0,69 (p=0,034))	25,5 HR=0,76 (p=0,26)

Des études comparatives randomisées avec trastuzumab et deux agents cytotoxiques ont été publiées. L'adjonction de capécitabine à l'association docetaxel plus Herceptin® n'améliore pas significativement ces résultats pour l'objectif principal de l'étude qui était la réponse objective [5].

Auteur	Traitement	n	Réponse %	Durée de réponse méd. mois	Temps jusqu'à progression méd. mois	Survie méd. mois
WARDLEY 2007 [5]	Docetaxel q 3 s + Trastuzumab q 3 S	110	72,7	13,4	13,6	Non atteinte
	id + capécitabine 950 mg/m ² , 2 fois/J, jours 1-14, q 3 S	112	70,5	15,9	18,6 HR=0,74 P=0,029	

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Association avec les anthracyclines en situation métastatique, néo-adjuvante et adjuvante

Cette situation est considérée comme scientifiquement non acceptable, compte tenu de :

- l'incidence élevée d'insuffisance cardiaque de l'association anthracycline-Herceptin® (trastuzumab) dans l'étude princeps [6] et mentionnée également dans différentes revues générales [7, 8, 9].

- de l'absence de résultats récents, convaincants permettant de conclure que l'association d'Herceptin® et anthracyclines (y compris les anthracyclines réputées moins cardiotoxiques comme l'épirubicine ou les anthracyclines liposomales) n'est pas cardiotoxique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Seidman AD, Fournier MN, Esteva FJ et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. J Clin Oncol. 2001 May 15;19\(10\):2587-95](#)
2. [Fountzilas G, Tsavdaridis D, Kalogera-Fountzila A, et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy and trastuzumab in patients with advanced breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. Ann Oncol. 2001 Nov;12\(11\):1545-51](#)
3. [Xu L, Song S, Zhu J, Luo R, Li L et al. A phase II trial of trastuzumab \(H\) + capecitabine \(X\) as first-line treatment in patients \(pts\) with HER2-positive metastatic breast cancer \(MBC\). ASCO 2006](#)
4. [Von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. J Clin Oncol 2009 April 20;27\(12\):1999-2006.](#)
5. [Wardley A, Antón-Torres A, Pivot X, Morales-Vasquez F, Zetina L, Dias Gai M, Otero Reyes D, Jassem J, Button P, Bell R. Evaluation of trastuzumab, docetaxel and capecitabine as first-line therapy for HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2007; 106 \(Supp1\): Abstract 309.](#)
6. [Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001 Mar 15;344\(11\):783-92](#)
7. [Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. Drug Saf. 2008;31\(6\):459-67](#)
8. [McKeage K, Perry CM. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. Drugs. 2002;62\(1\):209-43.](#)
9. [Rayson D, Richel D, Chia S, Jackisch C, van der Vegt S, Suter T. Anthracycline-trastuzumab regimens for HER2/neu-overexpressing breast cancer: current experience and future strategies. Ann Oncol. 2008 May 13.](#)

► MYOCET® - DOXORUBICINE LIPOSOMALE	
Nom commercial	MYOCET ®
Dénomination commune internationale	DOXORUBICINE LIPOSOMALE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	CEPHALON EUROPE
Présentation	50 mg, poudre à diluer pour dispersion liposomale pour perfusion.
Date de publication	Juin 2011

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Myocet®, en association au cyclophosphamide, est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique de la femme, en première ligne.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancers du sein, en association avec trastuzumab (Herceptin®).

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancers du sein, en association avec trastuzumab (Herceptin®)

Cette situation est considérée comme scientifiquement non acceptable, compte tenu de :

- l'incidence élevée d'insuffisance cardiaque de l'association anthracycline-Herceptin® (trastuzumab) dans l'étude princeps [1] et mentionnée également dans différentes revues générales [2,3,4]
- de l'absence de résultats récents, convaincants permettant de conclure que l'association d'Herceptin® et anthracyclines (y compris celles réputées moins cardiotoxiques comme l'épirubicine et les anthracyclines liposomales) n'est pas cardiotoxique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001 Mar 15;344\(11\):783-92](#)
2. [Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. Drug Saf. 2008;31\(6\):459-67.](#)
3. [McKeage K, Perry CM. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. Drugs. 2002;62\(1\):209-43.](#)
4. [Rayson D, Richel D, Chia S, Jackisch C, van der Vegt S, Suter T. Anthracycline-trastuzumab regimens for HER2/neu-overexpressing breast cancer: current experience and future strategies. Ann Oncol. 2008 May 13.](#)

► TAXOTERE® ET GÉNÉRIQUES - DOCETAXEL	
Nom commercial	TAXOTERE ®
Dénomination commune internationale	DOCETAXEL
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	SANOFI AVENTIS Génériques : EBEWE PHARMA France, HOSPIRA France, INTAS PHARMACEUTICALS Ltd, TEVA CLASSICS
Présentation	20 mg, sol. à diluer et solvant pour perf. 80 mg, sol. à diluer et solvant pour perf. 160 mg, sol. à diluer et solvant pour perf.
Date de publication	Juin 2011

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Taxotere® (docetaxel) en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du :
 - cancer du sein opérable, chez des patientes présentant un envahissement ganglionnaire
 - cancer du sein opérable, chez des patientes ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire.

Pour les patientes avec cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, le traitement adjuvant devra être restreint aux patientes éligibles à une chimiothérapie selon les critères internationalement établis pour le traitement initial du cancer du sein au stade précoce.

- Taxotere® (docetaxel) en association à la doxorubicine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection.
- Taxotere® (docetaxel) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant.
- Taxotere® (docetaxel) en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, chez les patientes non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
- Taxotere® (docetaxel) en association à la capécitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Traitement adjuvant des cancers du sein opérables avec atteinte ganglionnaire, en association séquentielle après trois cycles de FEC100, et à raison de trois cures de docetaxel (100 mg/m²).
- Traitement adjuvant des cancers du sein opérables sans atteinte ganglionnaire, en association simultanée au cyclophosphamide (protocole TC, docetaxel 75 mg/m²).
- Traitement adjuvant des cancers du sein opérables sans atteinte ganglionnaire, en association séquentielle (docetaxel, 100 mg/m²) à une chimiothérapie avec une anthracycline et cyclophosphamide (protocole AC suivi de T) ou séquentielle avec anthracycline, cyclophosphamide et fluorouracile (3 FEC 100 suivi de 3 docetaxel, 100 mg/m²).

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Sans objet.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATION TEMPORAIREMENT ACCEPTABLE (PTT)

Traitement adjuvant des cancers du sein opérables avec atteinte ganglionnaire, en association séquentielle après trois cycles de FEC100, et à raison de trois cures de docetaxel (100 mg/m²).

Dans les cancers N+, l'essai PACS 01 de la FNCLCC a montré que la séquence 3 FEC 100 suivis de 3 docetaxel 100 est supérieure à 6 FEC 100 [Roche et al] en réduisant de 18 % le risque de rechute et de 27 % le risque de décès après un suivi de 5 ans. Cette supériorité de l'association est observée quelque soit le statut hormonal de la tumeur.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
ROCHE 2006 (essai PACS 01) [1]	Phase III n=1999 Cancer N+	6 FEC 100 versus 3 FEC 100 + 3 docetaxel 100 mg/m ² Schéma toutes les 3 semaines	Taux de survie globale à 5 ans = 90,7% pour association FEC-docetaxel versus 86,7% pour FEC (p=0.017) Réduction de 18 % du risque de rechute et de 27 % le risque de décès après un suivi de 5 ans du schéma FEC-docetaxel par rapport à 6 FEC 100	Neutropénie à j21 FEC100 : 33,6 % FEC100-D : 28,1% Neutropénie fébrile : FEC100 : 8,4 % FEC100-D : 11,4% Nausées/vomissements grade 3-4 : FEC100 : 20,5% FEC100-D : 11,2% Evènements cardiaques : FEC100 : 1,3% FEC 100-D : 0,4%

Traitement adjuvant des cancers du sein opérables sans atteinte ganglionnaire, en association simultanée au cyclophosphamide (protocole TC, docetaxel 75mg/m²)

Traitement adjuvant des cancers du sein opérables sans atteinte ganglionnaire, en association séquentielle (docetaxel, 100 mg/m²) à une chimiothérapie avec une anthracycline et cyclophosphamide (protocole AC suivi de T) ou séquentielle avec anthracycline, cyclophosphamide et fluorouracile (3FEC100 suivi de 3 docetaxel, 100 mg/m²)

Dans les cancers du sein N-, l'utilisation en traitement adjuvant du schéma 3 FEC100 suivis de 3 Taxotère® n'a pas fait l'objet d'essai clinique publié.

Cependant, plusieurs éléments permettent de démontrer que les taxanes ont une efficacité équivalente dans les cancers du sein N- et dans les cancers du sein N+ :

- d'une part l'AMM reconnaît l'utilisation du docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide dans les cancers du sein N+ et N-,
- d'autre part dans l'étude de Roché et al [1] (PACS 01) de 2006, la supériorité du schéma 3 FEC 100 suivies de 3 docetaxel a été mise en évidence en traitement adjuvant des cancers du sein N+.

Au vu de l'indication d'AMM de Taxotère en traitement adjuvant, et des meilleurs résultats de la séquence 3 FEC 100- 3 Taxotère® dans les cancers N+, le schéma 3 FEC 100 suivi de 3 Taxotère® est également envisageable en traitement des cancers du sein N-. Cette situation est donc temporairement acceptable.

Des essais ont été réalisés avec les taxanes pour des populations atteintes de cancer du sein N-, en situation adjuvante, ayant un risque élevé de récurrence et ayant un statut HER2 positif [2, 3]. Les analyses de sous-groupes dans ces études ont montré que l'efficacité des traitements en termes de survie sans progression était identique, que les patientes soient N+ ou qu'elles soient N-. D'autre part, l'analyse rétrospective de l'étude HERA a montré que l'adjonction des taxanes améliore le pronostic des patientes HER2 non traitées par trastuzumab.

Le docetaxel est le seul taxane avec des données concluantes dans la population N-. Les essais de phase II en situation néo-adjuvante [4-5] ainsi que les essais en situation adjuvante [3] sont en faveur de la non-infériorité de l'utilisation d'un schéma avec docetaxel et trastuzumab versus un schéma comportant également des anthracyclines.

Par ailleurs, dans une population N- à risque, le docetaxel en association avec le cyclophosphamide a été comparé au schéma classique adriamycine-cyclophosphamide (AC) démontrant une non-infériorité et une tendance à la supériorité pour le taux de survie sans maladie (86 % pour l'association TC versus 80 % pour l'association AC) [6].

Le protocole TC peut donc être utilisé dans les cancers du sein N- en situation adjuvante.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
ROCHE 2006 (PACS 01) [1]	Phase III n=1999 Cancer du sein N+	6 FEC 100 versus 3 FEC 100 + 3 docetaxel 100 mg/m ² Schéma toutes les 3 semaines	Taux de survie globale à 5 ans = 90,7 % pour association FEC-docetaxel versus 86,7 % pour FEC (p=0,017) Réduction de 18 % du risque de rechute et de 27 % le risque de décès après un suivi de 5 ans du schéma FEC-docetaxel par rapport à 6 FEC 100	Neutropénie à j21 FEC100 : 33,6 % FEC100-D : 28,1 % Neutropénie fébrile : FEC100 : 8,4 % FEC100-D : 11,4 Nausées/vomissements grade 3-4 : FEC100 : 20,5 % FEC100-D : 11,2 % Evènements cardiaques : FEC100 : 1,3 % FEC 100-D : 0,4 %

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients : the FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol 2006 ; 24 \(36\) : 5664-71.](#)
2. [Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, Goldhirsch A, Untch M, Mariani G, Baselga J, Kaufmann M, Cameron D, Bell R, Bergh J, Coleman R, Wardley A, Harbeck N, Lopez RI, Mallmann P, Gelmon K, Wilcken N, Wist E, Sánchez Rovira P, Piccart-Gebhart MJ; HERA study team.. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer : a randomised controlled trial. HERA Study. Lancet 2007 ; 369 : 29-36](#)
3. [Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M et al. BCIRG 006 : 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel \(AC→T\) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab \(AC→TH\) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab \(TCH\) in Her2neu positive early breast cancer patients. Proc SABCS 2006. Abs 52.](#)
4. [Coudert BP, Arnould L, Moreau L, Chollet P, Weber B, Vanlemmens L, Moluçon C, Tubiana N, Causeret S, Misset JL, Feutray S, Mery-Mignard D, Garnier J, Fumoleau P. Pre-operative systemic \(neo-adjuvant\) therapy with trastuzumab and docetaxel for HER2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of a multicenter phase II trial. Ann Oncol 2006 ; 17\(3\) : 409-14](#)
5. [Coudert BP, Largillier R, Arnould L, Chollet P, Campone M, Coeffic D et al. Multicenter Phase II Trial of Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab, Docetaxel, and Carboplatin for Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Overexpressing Stage II or III Breast Cancer: Results of the GETN\(A\)-1 Trial. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 2678-2684.](#)
6. [Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S et al. Phase III Trial Comparing Doxorubicin Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 5381-5387](#)

▶ THEPRUBICINE® - PIRARUBICINE	
Nom commercial	THEPRUBICINE®
Dénomination commune internationale	PIRARUBICINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	SANOFI AVENTIS
Présentation	50 mg, lyophilisat et solution pour usage parentéral (IV)
Date de publication	Juin 2011

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Cancers du sein métastatiques et en cas de récurrence locale.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

ANNEXE

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

ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU 16 DECEMBRE 2010

Cancers du sein métastatiques, en association à la capécitabine en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne :

Une étude de phase III randomisée de Miller et al [1] a inclus 462 patientes comparant bevacizumab à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines plus capécitabine (n=232) versus capécitabine seule (n=230) jusqu'à progression. L'objectif principal était la survie sans progression et pour les objectifs secondaires, le taux de réponse, la durée de la réponse et la survie globale.

Il existe une augmentation significative du taux de réponse mais aucune différence significative quant à la survie sans rechute (objectif principal) et la survie globale entre les deux groupes.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation				
MILLER 2005 [1]	Phase III n= 462 Evaluation du bévacizumab associé à la capécitabine, versus capécitabine seule, en 1 ^{ère} ligne de chimiothérapie des cancers du sein métastatique	Bras capécitabine-bévacizumab	Critère		Capecitabine + Bevacizumab	Capecitabine	
			Réponse (%)	Investigateurs	30,2 %	19,1 %	p= 0,006
				Revue indépendante	19,8 %	9,1 %	p=0,001
		Bras capécitabine en monothérapie	Survie sans progression (mois)		4,86	4,17	p=0,857
			Survie médiane (mois)		15,1	14,5	
			Toxicité grade 3/4	HTA	17,9%	0,5 %	
				Protéinurie	0,9 %	0 %	
				Thrombose	5,6 %	3,7 %	
				Saignement	0,4 %	0,5 %	
				IC/cardiomyopathie	3 %	1 %	
				HTA	27,5 %	24,2 %	
				Protéinurie (%)	2,6 %	1,9 %	

Cancers du sein métastatiques, en association aux taxanes (paclitaxel ou docetaxel), en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne

Un essai pilote de phase II de Vanneuville et al [2], non randomisé, mené sur 31 patients, évaluant l'association bevacizumab + taxanes en 2^{ème} ligne chez des patientes naïves d'Avastin, a été présenté sous forme d'abstract à l'ASCO 2009.

Le taux de réponse clinique retrouvé était de 41,9 %, la maladie était stable chez 12,9 % des patients. Le taux de bénéfice clinique était de 60,7 %. Le délai médian de progression était de 2,4 mois. Les données de toxicité de cet essai ne sont pas disponibles dans l'abstract.

Ces données sont actuellement insuffisantes pour évaluer de façon satisfaisante le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
VANNEUVILLE ASCO 2009 [2]	Essai pilote de phase II n= 31 Evaluation de l'association bevacizumab + paclitaxel (n=30) ou docetaxel (n=1) chez des patients ayant un cancer du sein métastatique, à partir de la 2 ^{ème} ligne de CT.	- bevacizumab + paclitaxel (n=30) ou - bevacizumab + docetaxel (n=1)	Suivi médian de 7.1 mois. Réponse clinique : 41,9 %. Réponse partielle (PR) : 38,7 % Réponse complète (CR) : 3,2 % Maladie stable (SD) : 12,9 % (n=4). Bénéfice clinique (PR + CR+ SD) : 60,7 %. Durée médiane de bénéfice clinique (entre le 1 ^{er} jour de traitement et la progression) : 5,8 mois (IC95 % : 4,4 mois- 7,1 mois). Délai médian de progression, pour le patients présentant une progression avec nécessité d'une nouvelle thérapie : 2,4 mois (IC95 % : 1,7 mois - 3,1 mois). Analyse multivariée montrant que les patients âgés de moins de 65 ans (Odd-ratio : 14,5 ; IC95 % : 1,6 - 128,7 ; p=0,016) et ceux ayant reçu moins de 6 lignes de CT antérieures (Odd-ratio : 11,0 ; IC95 % : 1,2 - 102,7 ; p=0,036).	Pas de données de toxicité disponibles

Cancers du sein métastatiques, en association à la vinorelbine en 2^{ème} ligne ou en 3^{ème} ligne de chimiothérapie

Un essai de phase II de Burstein et al, publié en 2008 [3], mené sur 56 patients ayant un cancer du sein métastatique, non randomisé, a évalué l'association bevacizumab-vinorelbine en traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} ligne. Le taux de réponse était de 34 % et le temps médian jusqu'à progression de 5,5 mois.

Ces données sont actuellement insuffisantes pour évaluer le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
BURSTEIN 2008 [3]	Phase II n= 56 Evaluation de l'association bevacizumab-vinorelbine dans les cancers du sein métastatiques ou en rechute plus de 12 mois après le traitement adjuvant, pré-traités par une ou deux lignes de CT.	Bevacizumab : 10 mg/kg toutes les deux semaines. Vinorelbine toutes les semaines. Traitement jusqu'à progression de la maladie ou toxicité imposant l'arrêt du traitement.	Taux de réponse : 34 % (IC95 % : 22 % - 48 %) Temps médian jusqu'à progression : 5,5 mois.	Evènements indésirables observés : - neutropénies non compliquées - HTA - congestion nasale /épistaxis - neuropathies Complications de plaies chirurgicales chez 3 patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Miller KD et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 792-799](#)
2. [Vanneuville A, Gentil J, Vautravers-Dewas C, Guiu S, Favier L, Causeret S et al. Bevacizumab combined with taxanes in second-line or more for metastatic breast cancer: Efficacy and predictive factors of response. J Clin Oncol \(Meeting Abstracts\) 2009 May 20;27\(15S\):1122.](#)
3. [Burststein HJ, Chen YH, Parker LM, Savoie J, Younger J, Kuter I, Ryan PD, Garber JE, Chen H, Campos SM, Shulman LN, Harris LN, Gelman R, Winer EP. VEGF as a marker for outcome among advanced breast cancer patients receiving anti-VEGF therapy with bevacizumab and vinorelbine chemotherapy. Clin Cancer Res. 2008 Dec 1;14\(23\):7871-7.](#)

Cancers du sein métastatiques, en association avec la gemcitabine

Trois études de phase II, incluant respectivement 50, 49 et 71 patientes, ont associé Caelyx® et Gemzar® (gemcitabine) en première ligne métastatique.

Dans l'étude de Fabi et al [1], la combinaison de Caelyx® (25mg/m², J1) et de gemcitabine (800 mg/m², J1 et J8) toutes les 3 semaines a été évaluée chez 50 patientes atteintes de cancer du sein métastatique dont 23 déjà pré-traitées en phase métastatique. La combinaison est bien tolérée sans aplasie fébrile. Une patiente a présenté une baisse transitoire de la FEVG. Le taux de réponse est de 47,8 %, indépendant d'un traitement préalable par anthracycline. La durée de réponse est de 7 mois.

Dans l'étude de Rivera et al [2], la combinaison de Caelyx® (24mg/m², J1) et de gemcitabine (800 mg/m², J1 et J8) toutes les 3 semaines a été étudiée en première ligne chez 49 patientes atteintes de cancer du sein métastatique. La toxicité est surtout hématologique, mais sans aplasie fébrile. Les toxicités non-hématologiques les plus fréquentes sont les nausées-vomissements, la fatigue, la mucite et le syndrome main-pied. Une patiente a présenté une baisse transitoire de la FEVG. Le taux de réponse est de 52 % dont 6 % de réponse complète. Le temps jusqu'à progression est de 4,5 mois. La survie globale est de 16,1 mois.

L'étude d'Adamo et al [3] de 2008, a évalué l'association Caelyx® -gemcitabine en 1^{ère} ligne métastatique chez 71 patientes atteintes de cancer du sein métastatique. Le taux de réponse globale a été de 39,1 %, avec une maladie stable observée chez 46,9 % des patients, un bénéfice clinique chez 85,9 % des patients. Le temps médian jusqu'à progression était de 11 mois. La survie globale n'a pas été atteinte mais les taux de survie à 1 an et 2 ans étaient de 79 % et de 61 % respectivement. La principale toxicité était la neutropénie avec 24,6 % de neutropénies de grade 3-4.

Une étude de phase II d'Ulrich-Pur et al [4] a évalué l'association Caelyx-gemcitabine au-delà de la 1^{ère} ligne chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique. Le taux de réponse globale était de 26 %, avec une maladie stable observée chez 41 % des malades et une progression de la maladie observée chez 26 % des malades. Le temps médian jusqu'à progression était de 7,5 mois et la survie globale médiane de 15 mois. La toxicité la plus fréquente était la myélotoxicité.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	
FABI 2006 [1]	Phase II n= 50 Prétraitées	Caelyx® 25mg/m ² à J1 + gemcitabine 800mg/m ² à J1 et J8 q3s	Réponse objective	47,8 %
			Durée de réponse	7 mois
			Temps jusqu'à progression	7 mois
			Taux de survie à 1 an	79,4 %
RIVERA 2003 [2]	Phase II n= 49 1 ^{ère} ligne M+	Caelyx® 24mg/m ² , J1 + gemcitabine 800 mg/m ² , J1 et J8 q3s	Réponse objective	52 % [37; 67]
			Durée de réponse	5,6 mois
			Temps jusqu'à progression	4,5 mois
			Survie globale	16,1 mois

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	
ADAMO 2008 [3]	Phase II N= 71 1ère ligne métastatique	Caelyx® 25 mg/m ² à J1 suivi par gemcitabine 800 mg/m ² à J1 et J8 toutes les 3 semaines 64 patients évaluables	Réponse globale	39,1 %
			Réponse complète	12,5 %
			Réponse partielle	26,6 %
			Maladie stable	46,9 %
			Bénéfice clinique	85,9%
			Temps median jusqu'à progression	11 mois
			Survie globale	non atteinte ; taux à 1 an : 79 % ; taux à 2 ans : 61 %
			Neutropénie grade 3 et 4	24,6 %
			Syndrome mains- pieds grade 3-4	8,6 %
			Mucites grade 3- 4	11,6 %
			Toxicité cardiaque grade 2	1 cas
ULRICH-PUR 2007 [4]	Phase II N= 34 27 patientes ont reçu les traitements de l'étude en 2ème ligne, 5 en 3ème ligne, et 2 patientes en 4ème ligne.	Caelyx® : 24 mg/m ² à J1 plus gemcitabine 800 mg/m ² à J1 et J8, plus G-CSF. La chimiothérapie a été administrée toutes les 3 semaines	Réponse globale	26 %
			Réponse partielle	9 patients/34
			Maladie stable	41 %
			Progression de la maladie	24 %
			Temps médian jusqu'à progression	7,5 mois
			Survie globale médiane	15 mois
			3 patients non évaluables pour la réponse en raison d'une réaction anaphylactique après le 1er cycle de traitement et une thrombocytopénie prolongée	
			Toxicité la plus fréquente	myélotoxicité
			toxicités non hématologiques modérées	

Cancers du sein métastatiques, en association avec la vinorelbine

Deux études phase II ont associé Caelyx® et Navelbine® chez les patientes métastatiques. Dans l'étude d'Ardavanis et al [5], la combinaison de Caelyx® (40 mg/m², J1) et de Navelbine® (25 mg/m², J1 et J8) toutes les 4 semaines a été évaluée chez 36 patientes atteintes de cancer du sein métastatique déjà pré-traitées par taxanes (83 %) et/ou anthracyclines (50 %). La combinaison est essentiellement hématotoxique avec un taux grade 3-4 de neutropénie de 58 %, d'anémie de 11 %, de thrombopénie de 3 % avec 6 % d'aplasie fébrile. Le taux de réponse est de 39 % dont 6 % de réponse complète.

Dans l'étude de Martin et al [6], la combinaison de Caelyx® (35 mg/m², J1) et de Navelbine® (30 mg/m², J1) toutes les 4 semaines a été étudiée en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne chez 34 patientes atteintes de cancer du sein métastatique. La toxicité est surtout hématologique avec 44 % de neutropénie grade 4 et 9 % d'aplasie fébrile. Les toxicités non-hématologiques sont l'alopecie (53 %), le syndrome main-pied (grade 3 : 6 %) et la mucite (grade 3 : 15 %); Le taux de réponse est de 35 % dont 3 % de réponse complète.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Réponse objective	Durée	Temps	Survie
ARDAVANIS 2006 [5]	Phase II n= 36 Prétraités par taxane (83 %) Anthracycline (50 %)	Caelyx® 40mg/m ² J1 Vinorelbine 25mg/m ² J1 et J15 q4s	39 % (IC95 % : 23 -55) 6 % RC		6,5 mois	14,2 mois
MARTIN 2004 [6]	Phase II n= 34 Prétraitées anthracycline (100 %)	Caelyx® 35mg/m ² J1 + vinorelbine 30mg/m ² J1 q4s	35 % (IC95 % : 20 - 54) 1 RC		7 mois	13 mois

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Fabi A, Ferretti G, Papaldo P et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with gemcitabine: a phase II study in anthracycline-naïve and anthracycline pretreated metastatic breast cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2006 May;57\(5\):615-23](#)
2. [Rivera E, Valero V, Arun B et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2003 Sep 1;21\(17\):3249-54](#)
3. [Adamo V, Lorusso V, Rossello R, Adamo B, Ferraro G, Lorusso D, Condemi G, Priolo D, Di Lullo L, Paglia A, Pisconti S, Scambia G, Ferrandina G. Pegylated liposomal doxorubicin and gemcitabine in the front-line treatment of recurrent/metastatic breast cancer: a multicentre phase II study. Br J Cancer. 2008 Jun 17;98\(12\):1916-21.](#)
4. [Ulrich-Pur H, Kornek GV, Haider K, Kwasny W, Payrits T, Dworan N, Vormittag L, Depisch D, Lang F, Scheithauer W. Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin \(Caelyx\) plus Gemcitabine in chemotherapeutically pretreated patients with advanced breast cancer. Acta Oncol. 2007;46\(2\):208-13.](#)
5. [Ardavanis A, Mavroudis D, Kalbakis K et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with vinorelbine as salvage treatment in pretreated patients with advanced breast cancer: a multicentre phase II study. Cancer Chemother Pharmacol. 2006;58\(6\):742-8.](#)
6. [Martin M, Garcia-Donas J, Casado A et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin plus vinorelbine in breast cancer with previous anthracycline exposure. Clin Breast Cancer. 2004 Dec;5\(5\):353-7](#)

► HERCEPTIN® - TRASTUZUMAB

Cancers du sein métastatiques, en association avec paclitaxel + carboplatine et en association avec docetaxel + carboplatine (protocole TCH)

L'adjonction de carboplatine (AUC 6) améliore les taux de réponse et le temps jusqu'à progression de l'association paclitaxel plus Herceptin® (trastuzumab), sans améliorer cependant la durée de survie. Cependant l'adjonction de carboplatine n'améliore pas les résultats de l'association docetaxel plus Herceptin® (trastuzumab).

Auteur	Traitement	n	Réponse %	Durée de réponse	Temps jusqu'à progression	Survie
PEREZ 2005 [1]	Paclitaxel 80 mg/m ² hebdomadaire + Carboplatine AUC 2 hebdomadaire + trastuzumab hebdomadaire.	48	81	-	13,8	37
ROBERT 2006 [2]	Paclitaxel q 3 s + Trastuzumab hebdomadaire. id + carboplatine AUC 6	94 92	36 52 p = 0,04	11 13	7,1 10,7 p = 0,03	32,2 35,7 p = 0,7
FORBES 2006 [3]	Docetaxel q 3 s + Trastuzumab hebdomadaire. id + carboplatine AUC 6	131 132	73 73 P = NS	10,7 9,4 p = NS	11 10,3 p = 0,5	NR NR

Cancers du sein métastatiques, en association avec vinorelbine

L'association vinorelbine + Herceptin® semble donner des résultats comparables aux associations taxanes + Herceptin® [4, 5, 6], avec un profil de tolérance favorable.

En fonction du nombre de lignes de traitement antérieures, les taux de réponses varient de 57 à 81 %, les durées médianes de réponse de 7 à 17,7 mois, les temps médians jusqu'à progression de 5,6 à 16 mois et les médianes de survie de 6 à 37 mois.

Les données publiées disponibles à ce jour ne permettent pas une évaluation pertinente du rapport bénéfices-risques de l'association trastuzumab-vinorelbine dans les cancers du sein métastatiques.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	
JAHANZEB 2002 [4]	Phase II n= 40 dont 37 évaluable pour la réponse Evaluation de l'association vinorelbine-trastuzumab en 1 ^{ère} ligne dans les cancers du sein métastatique	Vinorelbine 30 mg/m ² hebdomadaire + trastuzumab (4 mg/kg puis 2 mg/kg) hebdomadaire	Réponse globale	78 %
			Réponse complète	11 %
			Réponse partielle	68 %
			Temps jusqu'à progression	72 semaines
			Survie globale médiane	non atteinte
			Toxicité sévère la plus fréquente : neutropénie grade 3-4 avec : - réduction de doses : 9 % des cycles - non administration : 10 % des cycles	
			Aucun cas de cardiotoxicité sévère observé	
BURSTEIN 2003 [5]	Phase II n= 54 Evaluation de l'association trastuzumab-vinorelbine en 1 ^{ère} ligne de traitement dans les cancers du sein métastatiques	Vinorelbine 30 mg/m ² hebdomadaire + trastuzumab hebdomadaire.	Réponse globale	68 %
			Temps médian jusqu'à échec du traitement	5,6 mois
			Taux de survie sans progression à 1 an	38 %
			Cardiotoxicité	2 patientes
CHAN 2006 [6]	Phase II n= 69 dont 62 évaluable pour la réponse et 69 évaluable pour la toxicité Evaluation de l'association trastuzumab-vinorelbine en 1 ^{ère} ligne de traitement dans les cancers du sein métastatiques	Vinorelbine 30 mg/m ² hebdomadaire + trastuzumab hebdomadaire.	Réponse globale	62,9 %
			Temps médian jusqu'à réponse	8,4 semaines
			Durée médiane de réponse	17,5 mois
			Médiane de survie sans progression	9,9 mois
			Taux de survie sans progression à 1 an	39,1 %
			Survie globale médiane	23,7 mois
			Neutropénie grade 3-4	17,7 % des cycles chez 83,8 % des patients.
			Neutropénie fébrile	2 épisodes (0,1 %) chez 2 patients (2,9 %)
			arrêt de traitement en raison d'un accident cardiaque grade 3 symptomatique chez 1 patient	

Cancers du sein métastatiques, en association avec gemcitabine

Deux études de phase II [7,8] ont montré que l'addition du trastuzumab à une chimiothérapie comportant de la gemcitabine est associée à un taux de réponse (RR) plus élevé et à un allongement du temps jusqu'à progression (TTP) ainsi qu'une amélioration de la survie globale (OS) chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2+. Cependant, il s'agit d'études portant sur peu de patientes (64 patientes incluses dans chaque étude).

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
BRUFISKY 2006 [7]	Phase II N= 64 HER2+	Gemcitabine 1250 mg/m ² J1 & J8 q3s + trastuzumab q3s	RO = 53 % [40 ; 66] TTP : 6 mois	Bien tolérée
O'SHAUGHNESSY 2004 [8]	Phase II N= 64 HER2+ 2ème ligne	Gemcitabine 1000 mg/m ² J1 et J8 q3s + trastuzumab hebdo	RO = 38 % [40 ; 66] Durée médiane réponses : 5,8 mois TTP : 5,8 mois Survie globale : 14,7 mois	Bien tolérée

Cancers du sein métastatiques, trastuzumab en monothérapie en 1^{ère} et en 2^{ème} ligne de chimiothérapie

Deux essais de phase II [9, 10] menés respectivement sur 105 et sur 114 patients, dont un essai randomisé, ont évalué l'utilisation du trastuzumab en monothérapie en 1^{ère} ligne de chimiothérapie des cancers du sein métastatiques, retrouvant respectivement des taux de réponse de 19 % et de 26 %.

Un essai de phase III [12], mené sur 222 patients, a évalué le trastuzumab chez des patients pré-traités par au moins une ligne de chimiothérapie pour leur maladie métastatique (pré-traités par une ou deux lignes de chimiothérapies antérieures). Le taux de réponse globale a été de 11 %, avec une durée médiane de réponse de 9,1 mois et une médiane de survie de 13 mois.

Ces données ne permettent pas d'évaluer de façon pertinente le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
BASELGA 2005 [9]	Phase II n= 105 Trastuzumab en monothérapie, administré toutes les 3 semaines, en 1 ^{ère} ligne de chimiothérapie chez des patients atteints de cancer du sein métastatique et HER2 positif, non pré-traités.	Trastuzumab : - dose de charge initiale de 8 mg/kg - puis 6 mg/kg toutes les 3 semaines, jusqu'à progression de la maladie ou sortie de l'essai.	Médiane de 5 cycles administrés. Taux de réponse globale : 19 % Taux de réponse globale chez les patients avec IHC 3+ ou FISH positif : 23 %. Taux de bénéfice clinique (taux de réponse complète et taux de réponse partielle + stabilisation la maladie pendant au moins 6 mois) : 33 %.	Effets adverses lié au traitement les plus fréquents : - raideurs : 18 % - fièvre : 15 % - céphalées : 10 % - nausées : 10 % - asthénie : 10 %

			<p>Taux de bénéfice clinique de 36 % chez les patients avec IHC3+ ou FISH positif.</p> <p>Temps médian jusqu'à progression : 3,4 mois (écart : 0,6 mois à 23,6 mois).</p>	
<p>VOGEL 2002 [10]</p>	<p>Phase II, randomisée n= 114 Evaluation d'une CT de 1^{ère} ligne par trastuzumab, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique, HER2+</p>	<p>Bras 1 : trastuzumab : - dose de charge initiale de 4 mg/kg - puis 2 mg/kg toutes les semaines.</p> <p>Bras 2 : trastuzumab : -dose de charge initiale : 8 mg/kg. - puis 4 mg/kg toutes les semaines.</p>	<p>Taux de réponse objective : 26 % (IC95 % : 18,2 % - 34,4 %). 7 réponses complètes. 23 réponses partielles.</p> <p>Taux de réponse parmi les 111 patients évaluable IHC3+ et IHC 2+ : - IHC3+ : 35 % (IC95 % : 24,4 % - 44,7 %). - IHC2+ : 0% (IC95 % : 0 % - 15,5 %).</p> <p>Taux de bénéfice clinique : - IHC3+ : 48 % - IHC2+ : 7 %.</p> <p>Taux de réponse parmi les 108 patients avec et sans amplification du gène HER2 par FISH : - avec FISH : 34 % (IC95 % : 23,9 % - 45,7 %) - sans amplification par FISH : 7 % (IC95 % : 0,8 % - 22,8 %)</p> <p>Après un suivi de 12 mois, pas de progression de la maladie observée chez : - 17 patients (57 %) sur 30 ayant eu une réponse objective. - 22 patients (51 %) sur 43 ayant eu un bénéfice clinique.</p>	<p>Evènements indésirables liés au traitement, les plus fréquents : - frissons : 25 % - asthénie : 23 % - fièvre : 22 % - douleur : 18 % - nausées : 14 %</p>

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
COBLEIGH 1999 [11]	Phase III n= 222 Trastuzumab en monothérapie, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique et HER2 positif, en progression, pré-traités par une ou deux lignes de chimiothérapies antérieures.	Trastuzumab : - dose de charges initiale de 4 mg/kg IV - puis 2 mg/kg IV toutes les semaines.	8 réponses complètes 26 réponses partielles. Taux de réponse globale : 15 %, pour la population en intention de traiter (IC95% : 11 % à 21 %) Durée médiane de réponse : 9,1 mois. Médiane de survie : 13 mois.	Evènement indésirable le plus fréquent : fièvre liée à la perfusion et/ou frissons chez environ 40 des patients. Effet adverse clinique le plus fréquent : dysfonction cardiaque chez 4,7 % des patients. Arrêt du traitement chez 1 % des patients en raison des effets adverses.

Cancers du sein métastatiques, trastuzumab en association au paclitaxel, en 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de chimiothérapie

Une étude de phase II, de Leyland-Jones et al [12], menée sur 32 patients pré-traités a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association trastuzumab-paclitaxel au-delà de la 1^{ère} ligne de chimiothérapie, en situation métastatique.

Une extension de phase III, de Tripathy et al [14], menée sur 247 patients a évalué le trastuzumab en association à une chimiothérapie, avec dans cette étude, un sous-groupe de patients traités par trastuzumab associé au paclitaxel.

Ces données ne sont actuellement pas suffisantes pour établir le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
LEYLAND-JONES 2003 [12]	Phase II n= 32 Association trastuzumab/paclitaxel chez les patients avec un cancer du sein métastatique HER2+. Majorité des patients inclus pré-traités pour leur maladie métastatique.	Trastuzumab, dose de charge : 8 mg/kg à J1 + paclitaxel 175 mg/m ² à J0. Puis administration de trastuzumab 6 mg/kg, le même jour que paclitaxel 175 mg/m ² , toutes les 3 semaines durant 7 cycles. Chez les patients répondeurs : poursuite du trastuzumab en monothérapie toutes les 3 semaines, jusqu'à progression ou sortie de l'essai.	Taux de réponse objective : 59 %. 4 réponses complètes. 15 réponses partielles. Maladie stable chez 7 patients (22 %). Durée médiane de réponse : 10,5 mois. Temps médian jusqu'à progression 12,2 mois.	Effets adverses les plus fréquents : - myalgie - paresthésies - alopecie - asthénie/ Evènements indésirables liés au trastuzumab : - réactions lors de la perfusion. - dysfonction cardiaque. Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire ≥ 15 % chez 10 patients, dont un seul présentant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
TRIPATHY 2004 [13]	Extension d'une phase III randomisée n= 247 Evaluation d'un traitement par trastuzumab, Cancer du sein métastatique/	Groupe 1 : n= 154 Groupe 2 : n= 93 66 % des patients du groupe 1 et 76 % du groupe 2, recevant : trastuzumab + une chimiothérapie. 29 % des patients du groupe 1 recevant trastuzumab + paclitaxel. 32 % des patients du groupe 2 recevant trastuzumab + paclitaxel Autres patients recevant trastuzumab en monothérapie ou en association à une radiothérapie palliative.	Taux de réponse objective : - groupe 1 : 14 % - groupe 2 : 11 % Durées médianes de réponse n'excédant pas 6 mois dans les 2 groupes.	Dysfonction cardiaque symptomatique ou asymptomatique : - groupe 1 : 9 % - groupe 2 : 2 %.

Cancers du sein métastatiques, en association au lapatinib, chez des patients ayant progressé sous trastuzumab

Un essai de phase III de Blackwell et al [14], incluant 296 patients, a évalué l'association trastuzumab-lapatinib versus lapatinib seul chez des patients atteints de cancer du sein métastatique et ayant eu une progression de leur maladie métastatique sous trastuzumab.

La médiane de survie sans progression a été de 8,1 mois dans le bras lapatinib seul et de 12,0 mois dans le bras trastuzumab-lapatinib. Le taux de survie sans progression a été de 13 % dans le bras lapatinib seule et de 28 % dans le bras association (LT).

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux bras concernant le taux de réponse objective avec un taux de 6,9 % dans le bras lapatinib seul et de 10,3 % dans le bras trastuzumab-lapatinib.

La médiane de survie globale a été de 39,0 semaines pour le bras lapatinib en monothérapie et de 51,6 semaines pour le bras trastuzumab-lapatinib (différence non significative).

Les principales toxicités observées ont été :

- des diarrhées (grade 1-2 seulement) : 48 % dans le bras L et 60 % dans le bras LT
- Des rashes cutanés : 29 % dans le bras lapatinib seul et 22 % dans le bras association.
- Des nausées : 28 % dans chaque bras.
- Une asthénie : 19 % dans le bras L et 21 % dans le bras LT.

Au moment de l'analyse, le taux de décès observé a été de 48 % dans le bras L et de 39 % dans le bras LT.

Les taux d'événements cardiaques symptomatiques et asymptomatiques ont été respectivement de : 0,7 % et 1,4 % dans le bras lapatinib seul et de 2 % et 3,4 % dans le bras trastuzumab-lapatinib.

Les données publiées disponibles à ce jour sur l'association trastuzumab-lapatinib en traitement des cancers du sein métastatiques, chez des patients ayant une maladie métastatique ayant progressé sous trastuzumab, ne sont actuellement pas suffisantes pour évaluer le rapport bénéfices/risques de cette association.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation		
BLACKWELL 2010 [14]	Phase III N= 296 Eval lapatinib seul versus asso lapatinib- trastuzumab, chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatiques, ayant progressé sous trastuzumab (prétraitées, avec médiane de trois chimiothérapies antérieures), avec statut ErbB2 positif	Bras Lapatinib L (n= 148): 1500 mg/jour par voie orale Bras Lapatinib- Trastuzumab LT (n= 148) : - Lapatinib : 1000 mg/jour par voie orale - Trastuzumab : 2 mg/kg IV/semaine (après une dose de charge initiale de 4 mg/kg).	Critère	L	LT
			Survie sans progression PFS	Médiane : 8,1 mois HR = 0,73 (IC95% : 0,57 à 0,93) ; p= 0,008	Médiane : 12,0 mois
			Taux PFS à 6 mois p= 0,003	13 %	28 %
			Revue Taux PFS à 6 mois par comité indépendant	HR = 0,71 (IC95 % : 0,52 à 0,98 ; p= 0,027).	
			Taux de réponse objective ORR p= 0,46	6,9 %	10,3 %
			Bénéfice clinique (rép complète + rép partielle + maladie stable)	12,4 %	24,7 %
			Médiane de survie globale	39,0 semaines	51,6 semaines
				HR = 0,75 (IC95 % : 0,53 à 1,07) ; p= 0,106	
			Décès observés au moment de l'analyse	48 %	39 %
			Diarrhée (grade 1-2 seulement) p=0,03	48 %	60 %
			Rash	29 %	22 %
			Nausées	28 %	28 %
			Asthénie	19 %	21 %
			Evènements cardiaques symptomatiques et asymptomatiques	0,7 % et 1,4 %	2 % et 3,4 %

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Perez EA, Suman VJ, Rowland KM, et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab \(weekly or every-3-week schedule\) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. Clin Breast Cancer. 2005 Dec;6\(5\):425-32](#)
2. [Robert N, Leyland-Jones B, Asmar et al. Randomized Phase III Study of Trastuzumab, Paclitaxel, and Carboplatin Compared With Trastuzumab and Paclitaxel in Women With HER-2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer J Clin Oncol 24:2786-2792. 2006.](#)

3. [Forbes JF, Kennedy J, Pienkowski T et al. BCIRG 007: randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin first line in HER2 positive ASCO2006.](#)
4. [Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2 \(+\) metastatic breast cancer. Oncologist. 2002;7\(5\):410-7](#)
5. [Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. J Clin Oncol. 2003 Aug 1;21\(15\):2889-95](#)
6. [Chan A, Martin M, Untch M, et al. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. Br J Cancer. 2006 Oct 9;95\(7\):788-93. Epub 2006 Sep 12.](#)
7. [Brufsky, K. Fox, M. Orlando, J. et al. Phase II study of gemcitabine \(Gem\) and trastuzumab \(T\) combination therapy in first line metastatic breast cancer \(MBC\) patients \(pts\) with HER2 overexpression ASCO 2006](#)
8. [O'Shaughnessy JA et al. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. Clinical Breast Cancer 2004; 5:142-147.](#)
9. [Baselga J, Carbonell X, Castaneda-Soto NJ, Clemens M, Green M, Harvey V et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. J Clin Oncol 2005 April 1;23\(10\):2162-71.](#)
10. [Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002 February 1;20\(3\):719-26](#)
11. [Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol 1999 September;17\(9\):2639-48.](#)
12. [Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, Arnold A, Verma S, Dias R, Ghahramani P. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. J Clin Oncol. 2003 Nov 1;21\(21\):3965-71.](#)
13. [Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, Arnold A, Saleh M, Mortimer JE et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. J Clin Oncol 2004 March 15;22\(6\):1063-70.](#)
14. [Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, Ellis C, Casey M, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2010 March 1;28\(7\):1124-30.](#)

► MYOCET® - DOXORUBICINE LIPOSOMALE

Cancers du sein métastatiques, en monothérapie

Une étude randomisée [1] a comparé le Myocet® (75 mg/m²) avec la doxorubicine libre (75 mg/m²) toutes les 3 semaines en première ligne thérapeutique chez 224 patientes atteintes de cancer du sein métastatique.

Le taux de réponse (26 %) dans les 2 bras, le temps jusqu'à progression (2,9 mois pour le Myocet® et 3,1 mois pour la doxorubicine libre) ainsi que la survie globale (16 mois pour le Myocet® et 20 mois pour la doxorubicine libre) n'étaient pas significativement différents dans les 2 bras.

Le taux de nausées (p=0,06) et d'infections (p=0,09) sévères (grade 3-4) était plus fréquent chez les patientes traitées par Myocet®, mais le taux de cardiotoxicité sévère (diminution de la FEVG ou insuffisance cardiaque clinique) était significativement inférieur dans le bras Myocet® (13 % dont 2 cas d'insuffisance cardiaque) que dans le bras doxorubicine libre (29 % dont 9 cas d'insuffisance cardiaque) (p=0,0001).

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Toxicité
HARRIS 2002 [1]	N= 224 Métastatique 1 ^{ère} ligne	Myocet® (75 mg/m ²) Vs doxo libre (75 mg/m ²) q3s	2 bras comparables : RO: 26 % 2 bras TTP : 2,9 mois M vs 3,1 mois DL OS : 16 mois vs 20 mois NS	Toxicité cardiaque sévère inférieure pour Myocet

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Harris L, Batist G., Belt R. et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomised multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. Cancer 2002 ; 94 \(1\) : 25-36.](#)

TAXOTERE® ET GÉNÉRIQUES - DOCETAXEL

Cancers du sein en situation métastatique, en association avec l'épirubicine (Farmorubicine® et génériques)

Il existe quelques études de phases I pour lesquelles l'association docetaxel-épirubicine a été évaluée chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique, notamment en 1^{ère} ligne de traitement. Ces essais ont montré qu'il y avait une toxicité dose-limitante représentée principalement par la neutropénie fébrile. Les taux de réponse objective allaient de 50 % à 66 % [1, 2, 3, 4, 5].

L'étude de phase II de Bonnetterre et al, a été menée chez 142 patientes afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association docetaxel-épirubicine en 1^{ère} ligne de traitement d'un cancer du sein métastatique [6].

Dans cet essai était comparé un schéma associant docetaxel à 75 mg/m² et épirubicine à 75 mg/m² (protocole ET) avec un schéma associant 5-FU (500 mg/m²), épirubicine (75 mg/m²) et cyclophosphamide à 500 mg/m² (protocole FEC), administrés toutes les 3 semaines.

Après un suivi médian de, respectivement, 7 et 6 cycles, les taux de réponses étaient de 59 % (95 % CI ; 47-70 %) dans le bras traité par le protocole ET et de 32 % (95 % CI ; 21-43 %) dans le bras traité par FEC. La durée de réponse médiane était de 8,6 mois dans le groupe ET (95 % CI ; 7,2-9,6 mois) et de 7,8 mois (95 % CI ; 6,5-10,4 mois) dans le groupe FEC. Le temps médian jusqu'à progression était de 7,8 mois pour le bras traité par ET (95 % CI, 5,8-9,6 mois) et de 5,9 mois (95 % CI ; 4,6-7,8 mois).

Après un suivi médian de 23,8 mois, la survie médiane était de 34 mois pour le groupe ET et de 28 mois pour le groupe FEC. Les toxicités hématologiques étaient plus fréquentes dans le groupe ET avec des épisodes de neutropénie fébrile rapportés chez 13 patientes (18,6 %).

Cancers du sein métastatiques, en association avec gemcitabine

Une étude récente de phase III [7] comparant gemcitabine-docetaxel (GD) avec capécitabine-docetaxel (CD) pour le cancer du sein métastatique montre une survie sans progression comparable, avec une toxicité moindre pour les patientes sous GD, en termes d'arrêts de traitement pour effets secondaires (p=0,0014). De nombreuses études de phase II [8-14] ont montré un bénéfice apparent quant à l'association du docetaxel à la gemcitabine avec des taux de réponse globalement supérieurs à 50 %.

Cependant, il existe une alternative thérapeutique, le Gemzar® (gemcitabine) étant indiqué selon son AMM, dans les cancers du sein métastatiques en association au paclitaxel.

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation
CHAN 2005 [7]	Phase III n= 305 1 ^{ère} /2 ^{nde} ligne M+ après anthracyclines	Gemcitabine 1000mg/m ² J1 et J8 Docetaxel 75mg/m ² J1 (reprise J21) vs Capécitabine 2500mg/m ² J1à J14 Docetaxel 75mg/m ² J1 (reprise J21)	Taux global de réponse : 32 % pour GD et CD PFS : 35 mois GD et CD Arrêt pour EIG 13 % GD vs 28 % CD (p=0,0014)
PALMERI 2005 [8]	Phase II n=58 1 ^{ère} ligne M+ après anthracyclines pour 52% des patientes	Gemcitabine 800mg/m ² J1, J8 et J15 Docetaxel 35mg/m ² J1, J8 et J15 Reprise J28	Taux de réponse = 64,3 % dont 16,1 % de réponse complète et 48,2 % de réponse partielle Durée médiane de survie = 22,1 mois Temps médian jusqu'à progression = 13,6 mois 48,3 % de neutropénie dont 14 % de grade 3-4 34,5 % d'alopécie
BRANDI 2004 [9]	Phase II n=53 2 ^{ème} ligne M+ après anthracyclines	Gemcitabine 1000mg/m ² J1 et J8 Docetaxel 80mg/m ² J8 Reprise J21	Taux de réponse = 52,8 % dont 9,4 % de réponse complète et 43,4 % de réponse partielle Durée médiane de réponse = 6 mois Durée médiane de survie = 16,5 mois Temps médian jusqu'à progression = 7,5 mois
MAVROUDIS [10]	Phase II n=52 1 ^{ère} ligne M+ après anthracyclines	Gemcitabine 1500mg/m ² J1 et J14 Docetaxel 65mg/m ² J1 et J14 Reprise J28	Taux de réponse = 59 % dont 13 % de réponse complète et 46 % de réponse partielle 33 % de neutropénie de grade 3
PELEGRI 2004 [11]	Phase II n=51 dont 35 patientes évalués pour la toxicité et 32 pour l'efficacité 1 ^{ère} ligne M+	Gemcitabine 2500mg/m ² J1 et J14 Docetaxel 65mg/m ² J1 et J14 Reprise J28	Taux de réponse = 66 % dont 13 % de réponse complète et 53 % de réponse partielle 46 % de neutropénie de grade 3
LAUFMAN 2001 [12]	Phase II n= 39 1 ^{ère} /2 ^{nde} ligne M+ après anthracyclines pour 88% des patientes	Gemcitabine 800mg/m ² J1, J8 et J15 Docetaxel 100mg/m ² J1 Reprise J28	Taux de réponse = 79 % dont 5 % de réponse complète et 74 % de réponse partielle Durée médiane de survie = 24,5 mois
FOUNTZILAS 2000 [13]	Phase II n=39 Cancer avancé après anthracyclines	Gemcitabine 1000mg/m ² J1 et J8 Docetaxel 75mg/m ² J1 Reprise J21	Taux de réponse = 36 % dont 7,5 % de réponse complète Durée médiane de réponse = 10,3 mois Durée médiane de survie = 12,7 mois Temps médian jusqu'à progression = 7 mois 49 % de neutropénie 77 % d'alopécie
MAVROUDIS 1999 [14]	Phase II n= 52 1 ^{ère} /2 ^{nde} ligne M+ après anthracyclines	Gemcitabine 900mg/m ² J1 et J8 Docetaxel 100mg/m ² J8 Reprise J21	Taux de réponse = 54 % dont 14 % de réponse complète et 40 % de réponse partielle Durée médiane de réponse = 3,6 mois Temps médian jusqu'à progression = 8 mois 19 % de neutropénie de grade 3 et 10 % de neutropénie de grade 4

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Viens P, Roche H, Kerbrat P et al. Epirubicin in combination with docetaxel as 1st line chemotherapy of metastatic breast cancer ; results of a dose finding and efficacy study. San Antonio 1997 ; abstract n° 227.
2. [Venturini M, Michelotti P, Papaldo L et al. First-line epirubicin \(epi\) and Taxotere \(TxT\) in advanced breast cancer : a phase I study. Proc. Am soc Clin Oncol 1998 ; 17 : 179a \(Abstr 690\).](#)
3. [Trudeau ME, Crump M, Latreille J et al. Escalading doses of docetaxel and epirubicin as first-line therapy for metastatic breast cancer. A pahse I study of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. Proc Am; Soc Clin Oncol 1998 ; 17 : 178a \(Abstr 687\).](#)
4. [Paganos G, Mavroudis D, Potamانيou A et al. Phase I study of docetaxel and epirubicin in advanced breast cancer. Ann Oncol 1998; 9 \(suppl 4\) : 21 \(Abstr 97P\).](#)
5. [Kerbrat PO, Viens P, Roche H et al. Docetaxel \(D\) in combination with epirubicin \(E\) as first-line chemotherapy \(CT\) of metastatic breast cancer \(MBC\) : final results. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17 : 151a \(Abstr 579\).](#)
6. [Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, Bougnoux P, Bonnetterre ME, Delozier T, Mayer F, Culine S, Dohoulou N, Bendahmane B. Phase II multicentre randomised study of plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2004 Oct 18;91\(8\):1466-71.](#)
7. [Chan S. Gemcitabine plus docetaxel \(GD\) versus capecitabine plus \(CD\) for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer \(MBC\) patients \(pts\) : results of a European Phase III study. 2005 ASCO Annual Meeting : abstract n° 581](#)
8. [Palmeri S, Vaglica M, Spada S, Filippelli G, Farris A, Palmeri L et al. Weekly docetaxel and gemcitabine as first-line treatment for metastatic breast cancer: results of a multicenter phase II study. Oncology 2005; 68\(4-6\):438-445.](#)
9. [Brandi M, Vici P, Lopez M, Valerio MR, Giotta F, Gebbia N et al. Novel association with gemcitabine and docetaxel as salvage chemotherapy in metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines: results of a multicenter phase II study. Semin Oncol 2004; 31\(2 Suppl 5\):13-19.](#)
10. [Mavroudis D, Malamos N, Polyzos A, Kouroussis C, Christophilakis C, Varthalitis I et al. Front-line chemotherapy with docetaxel and gemcitabine administered every two weeks in patients with metastatic breast cancer: a multicenter phase II study. Oncology 2004; 67\(3-4\):250-256.](#)
11. [Pelegri A, Calvo L, Mayordomo JI, Florian J, Vazquez S, Arcusa A et al. Gemcitabine plus docetaxel administered every other week as first-line treatment of metastatic breast cancer: preliminary results from a phase II trial. Semin Oncol 2004; 31\(2 Suppl 5\):20-24.](#)
12. [Laufman LR, Spiridonidis CH, Pritchard J, Roach R, Zangmeister J, Larrimer N et al. Monthly docetaxel and weekly gemcitabine in metastatic breast cancer: a phase II trial. Ann Oncol 2001; 12\(9\):1259-1264.](#)
13. [Fountzilas G, Nicolaidis C, Bafaloukos D, Kalogera-Fountzila A, Kalofonos H, Samelis G et al. Docetaxel and gemcitabine in anthracycline-resistant advanced breast cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase II study. Cancer Invest 2000; 18\(6\):503-509.](#)
14. [Mavroudis D, Malamos N, Alexopoulos A, Kourousis C, Agelaki S, Sarra E et al. Salvage chemotherapy in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer patients with docetaxel and gemcitabine: a multicenter phase II trial. Greek Breast Cancer Cooperative Group. Ann Oncol 1999; 10\(2\):211-215.](#)

EXPERTS AYANT PARTICIPE A CES TRAVAUX

Groupe consultatif d'experts

Dominique CARLHANT-KOWALSKI, Pharmacologue, Brest
Fabienne DIVANON, Pharmacien, Caen
Pierre FUMOLEAU, Oncologue médical, Dijon
Dominique JAUBERT, Oncologue médical, Bordeaux

Isabelle MADELEINE-CHAMBRIN, Pharmacien, Paris
Muriel PAUL, Pharmacien, Créteil
Frédéric PINGUET, Pharmacien, Montpellier
Eric PUJADE-LAURAIN, Oncologue médical, Paris

Experts ayant participé à la relecture

Thomas BACHELOT, Oncologue médical, Lyon
Mario CAMPONE, Oncologue médical, Nantes
Régine CHEVRIER, Pharmacien, Clermont-Ferrand
Marc ESPIE, Oncologue médical, Paris
Robert FARINOTTI, Pharmacien, Paris

Gilles FREYER, Oncologue médical, Pierre Bénite
Françoise GRUDE, Pharmacien, Angers
Xavier PIVOT, Oncologue médical, Besançon
Henri ROCHE, Oncologue Médical, Toulouse
Daneil SERIN, Radiothérapeute, Avignon

AFSSAPS : Le *GTOH* (Groupe de Travail en Onco-Hématologie) du 7 janvier 2011 présidé par Laurent Mignot, le *Comité de Qualification* du 1^{er} février 2011 présidé par Christian Riché et la *Commission d'AMM* du 24 mars 2011 présidée par Daniel Vittecocq n'ont pas émis de veto.

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

HAS : La Commission de Transparence du 9 mars 2011 présidée par Gilles Bouvenot a examiné ce document et n'a pas émis d'objection à sa publication.

Pilotage Institut National du Cancer

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