



RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE HORS GHS

PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES HORS GHS

CANCERS PEDIATRIQUES

Date de publication : Mai 2011



SOMMAIRE

PRÉAMBULE	3
SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX DE LA LISTE « hors-GHS » DANS LES CANCERS PÉDIATRIQUES	5
▶ BICNU® - CARMUSTINE	6
▶ BUSILVEX® - BUSULFAN	9
▶ EVOLTRA® - CLOFARABINE	10
▶ HYCANTIN® - TOPOTECAN	11
▶ TRISENOX® - ARSENIC TRIOXYDE	13
▶ ZAVEDOS INJECTABLE® - IDARUBICINE	14
ANNEXE	15
SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNÉES NE PERMET PAS L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE	15
ÉTAT DES DONNÉES DISPONIBLES AU [25/11/2010]	15
▶ AVASTIN® - BEVACIZUMAB - (CANCERS PÉDIATRIQUES)	16
▶ BUSILVEX® - BUSULFAN - (CANCERS PÉDIATRIQUES)	20
▶ DAUNOXOME® - DAUNORUBICINE LIPOSOMALE- (CANCERS PÉDIATRIQUES)	21
▶ DEPOCYTE® - CYTARABINE - (CANCERS PÉDIATRIQUES)	23
▶ HYCANTIN® - TOPOTECAN - (CANCERS PÉDIATRIQUES)	25
▶ MABCAMPATH® - ALEMTUZUMAB - (CANCERS PÉDIATRIQUES)	33
▶ MABTHERA® - RITUXIMAB - (CANCERS PÉDIATRIQUES)	36
▶ TAXOTERÉ® - DOCETAXEL- (CANCERS PÉDIATRIQUES)	42
▶ VELCADE® - BORTEZOMIB - (CANCERS PÉDIATRIQUES)	43
▶ VIDAZA® - AZACITIDINE - (CANCERS PÉDIATRIQUES)	44
Experts ayant participé à ces travaux	45

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 :

1. Autorisation de mise sur le marché (AMM)*
2. Situations Temporairement Acceptables: protocole thérapeutique temporaire (PTT)
3. 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), disponible 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.

A titre informatif, sont repris dans les fiches du RBU l'ensemble des indications thérapeutiques mentionnées dans la rubrique 4.1 « Indications thérapeutiques » de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que toutes mentions concernant la population pédiatrique faites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), disponible au moment de l'analyse.

La classification en situations temporairement acceptables et non acceptables est basée sur l'analyse des données cliniques disponibles à la date du 25 novembre 2010. Cette classification est sujette à réévaluation en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques. En tout état de cause, les protocoles thérapeutiques temporaires sont établis pour une durée maximale de 4 ans, et feront l'objet de réévaluations à intervalles réguliers.

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

Forme de présentation

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

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

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

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

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 bénéfices-risques est défavorable (situation non acceptable) ou lorsque le choix d'un autre schéma représenterait une perte de chance pour le patient.

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

**SYNTHESE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX
DE LA LISTE « HORS-GHS »
DANS LES CANCERS PÉDIATRIQUES**

(**AMM** : Autorisation de mise sur le marché, avec libellé d'indication pédiatrique dans la rubrique 4.1 « Indications thérapeutiques » du Résumé des Caractéristiques du Produit ; **PTT** : Situations temporairement acceptables ; **SNA** : Situations non acceptables)

CANCERS PÉDIATRIQUES	AMM Avec libellé d'indication pédiatrique dans la rubrique 4.1 « Indications thérapeuti- ques » du RCP	PTT	SNA
▶ BICNU® -Carmustine-			
▪ Tumeurs cérébrales pédiatriques			X
▶ BUSILVEX® -Busulfan-			
▪ Busilvex® suivi par cyclophosphamide (BuCy4) ou du melphalan (BuMel) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent.	X		
▶ EVOLTRA® -Clofarabine-			
▪ Traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez des patients pédiatriques en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement et pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable.	X		

▶ BICNU® - CARMUSTINE

Nom commercial	BICNU®
Dénomination commune internationale	CARMUSTINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	BRISTOL MYERS SQUIBB
Présentation	100 mg lyophilisat et sol. pour prépar. Inj. IV
Date de publication	Mai 2011

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Rappel des indications thérapeutiques mentionnées dans la rubrique 4.1-Indications thérapeutiques du Résumé des Caractéristiques du Produit

Conséquence de ses propriétés, le traitement des tumeurs du système nerveux central constitue son indication préférentielle. Bicnu est utilisé seul ou en association dans le traitement des:

- tumeurs cérébrales primitives ou secondaires,
- myélomes multiples,
- lymphomes hodgkiniens,
- lymphomes non hodgkiniens,
- mélanomes.

Mention pédiatrique dans la rubrique 4.3-Contre-indications du RCP

Contre-indications :

Enfant de moins de 5 ans en raison de la toxicité pulmonaire.

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Tumeurs cérébrales pédiatriques.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Tumeurs cérébrales pédiatriques

La carmustine a été étudiée dans plusieurs essais de phase II chez des enfants atteints de tumeurs cérébrales (gliome de haut grade, glioblastome, médulloblastome). Des toxicités pulmonaires et des décès liés à ces toxicités ont été observés. L'utilisation de la carmustine dans ce cas est donc non acceptable.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Chastagner 2007 [1]	Patients nouvellement diagnostiqués avec gliome de haut grade En association N= 66	Carmustine Cisplatine Vincristine	Médian : 128 mois	Taux de réponse	20%
				Survie sans événement à 5 ans	16% +/-9
				Survie sans événement à 10 ans	13.3% +/-9.4
				Toxicité pulmonaire	7 patients
				Décès lié à toxicité	6 patients
O'Driscoll 1995 [2]	Tumeurs cérébrales N= 17 Age médian traitement : 2.5 ans	Carmustine		Taux de mortalité	47%
				Décès de fibrose pulmonaire	8 patients
Bouffet 1997 [3]	Phase II Gliome de haut grade N= 13	Carmustine : 800 mg/ ²		Réponse	1 patient
				Maladie stable	5 patients
				Maladie en progression	7 patients
				Décès lié à toxicité pulmonaire	1 patient

Papadakis 2000 [4]	Gliome de haut grade, medulloblastome N= 42 dont 29 nouvellement diagnostiqués En association Age médian : 12.2 ans	Carmustine : 600 mg/m ² Thiotepa : 900mg/m ² Etoposide: 750 ou 1500 mg/m ²	Réponse complète (nouvellement diagnostiqué)	20%
			Réponse partielle (nouvellement diagnostiqué)	4%
			Maladie stable (nouvellement diagnostiqué)	44%
			Décès	21%
			Décès toxique > 18 ans	50%
			Décès toxique < 18 ans	15%
			Survie globale à un an	36%
			Survie globale à 2 ans	24%
			Survie globale à 3 ans	17%
Grovas 1999 [5]	Phase II Glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué N= 11	Carmustine : 100 mg/m ² Thiotepa : 300 mg/m ² Etoposide : 250 mg/m ²	Toxicité pulmonaire grade 3-4	45%
			Décès	73%
			Survie sans progression à un an	64% +/-14
			Survie sans progression à 2 ans	46% +/-14
			Survie à un an	73% +/-13
Survie à 2 ans	46% +/-14			
Adams 2008 [6]	Phase I Tumeur cérébrale réfractaire ou non-traitable En association 12 patients évaluables pour la toxicité 24 patients évaluables pour la réponse	Carmustine : escalade de dose 0(6) benzylguanine : 120 mg/m ²	Dose maximale tolérée	58 mg/m ²
			Maladie stable	6 patients
			Maladie en progression	17 patients

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Chastagner P, et al. Outcome of children treated with preradiation chemotherapy for high-grade glioma : results of a French Society of Pediatric Oncology (SFOP) pilot study. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(6):803-7.
2. O'Driscoll BR, et al. Late carmustine lung fibrosis. Age at treatment may influence severity and survival. *Chest*. 1995;107(5):1355-7.
3. Bouffet E, et al. High-dose carmustine for high-grade gliomas in childhood. *Cancer Chemoth Pharmacol*. 1997;39(4):376-9.
4. Papadakis V, et al. High-dose carmustine, thiotepa and etoposide followed by autologous bone marrow rescue for the treatment of high risk central nervous system tumors. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(2):153-60.
5. Grovas AC, et al. Regimen-related toxicity of myeloablative chemotherapy with BCNU, thiotepa, and etoposide followed by autologous stem cell rescue for children with newly diagnosed glioblastoma multiforme : report from the Children's Cancer Group. *Med Pediatr Oncol*. 1999;33(2):83-7.
6. Adams DM, et al. Phase 1 trial of O6-benzylguanine and BCNU with CNS tumors: a children's oncology group study. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(3):549-53.

▶ BUSILVEX® - BUSULFAN	
Nom commercial	BUSILVEX®
Dénomination commune internationale	BUSULFAN
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	PIERRE FABRE
Présentation	6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Date de publication	Mai 2011

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- BUSILVEX suivi par du cyclophosphamide (BuCy4) ou du melphalan (BuMel) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent.

■ PROPOSITIONS DE SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ EVOLTRA® - CLOFARABINE

Nom commercial	EVOLTRA®
Dénomination commune internationale	CLOFARABINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	GENZYME S.A.S
Présentation	Sol inj. à diluer 1 mg/ml, fl 20 ml
Date de publication	Mai 2011

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez des patients pédiatriques en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement et pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable. La sécurité et l'efficacité ont été évaluées au cours d'études incluant des patients de ≤ 21 ans au moment du diagnostic initial.

■ PROPOSITIONS DE SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

► HYCANTIN® - TOPOTECAN

Nom commercial	HYCANTIN®
Dénomination commune internationale	TOPOTECAN
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	GSK
Présentation	0.25 mg ou 1 mg gélule 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Date de publication	Mai 2011

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Rappel des indications thérapeutiques mentionnées dans la rubrique 4.1-Indications thérapeutiques du Résumé des Caractéristiques du Produit

Topotécan en monothérapie est indiqué dans le traitement :

- du carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une première ou plusieurs lignes de chimiothérapie.
- du cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute lorsque la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée (voir rubrique 5.1).

Topotécan en association avec le cisplatine est indiqué chez les patientes présentant un carcinome du col de l'utérus en rechute après radiothérapie ou chez les patientes présentant un stade IV-B de la maladie. Chez les patientes ayant été préalablement exposées au cisplatine, il est nécessaire de respecter un intervalle libre de traitement suffisant afin de justifier un traitement par l'association (voir rubrique 5.1).

Forme IV:

Mention pédiatrique dans la rubrique 4.2-Posologie et mode d'administration du RCP

Les données chez l'enfant sont limitées, c'est pourquoi aucune recommandation de traitement par Hycamtin® dans la population pédiatrique ne peut être apportée.

Mention pédiatrique dans la rubrique 5.1-Propriétés pharmacodynamiques du RCP

Topotecan a été également évalué dans la population pédiatrique; cependant, seules des données limitées sur l'efficacité et la tolérance sont disponibles.

Dans un essai ouvert incluant des enfants (n=108, tranche d'âge : nourrissons à 16 ans) atteints de tumeurs solides récidivantes ou en progression, topotecan a été administré à la dose initiale de 2,0 mg/m² en perfusion de 30 minutes pendant 5 jours puis toutes les 3 semaines pendant une année au maximum selon la réponse observée. Les tumeurs étudiées étaient de type : sarcome d'Ewing/tumeur neuroectodermale primitive, neuroblastome, ostéoblastome, et rhabdomyosarcome. L'activité antitumorale a été démontrée principalement chez les patients ayant un neuroblastome. Les toxicités de topotecan dans cette population pédiatrique atteinte de tumeurs solides en rechute ou réfractaires étaient semblables à celles observées préalablement chez les patients adultes. Dans cette étude, 46 patients (43%) ont reçu du G-CSF sur 192 cures (42.1%) ; 65 (60%) ont reçu des transfusions de concentré de globules rouges et 50 (46%) des

plaquettes sur 139 et 159 cures (30.5% et 34.9%) respectivement. En raison de la myelosuppression dose limitante, la Dose Maximale Tolérée a été établie à 2.0mg/m²/jour avec le G-CSF et 1.4 mg/m²/jour sans G-CSF dans une étude de pharmacocinétique dans une population pédiatrique atteinte de tumeurs réfractaires solides.

Mention pédiatrique dans la rubrique 5.2-Propriétés pharmacocinétiques du RCP

La pharmacocinétique du topotecan administré en perfusion de 30 minutes pendant 5 jours a été évaluée dans deux études. Une étude incluait des doses allant de 1.4 mg/m² à 2.4 mg/m² chez des enfants (âgés de 2 à 12 ans, n=18), des adolescents (âgés de 12 à 16 ans, n=9) et des jeunes adultes (âgés de 16 à 21 ans, n=9) atteints de tumeurs solides réfractaires.

La seconde étude incluait des doses allant de 2.0 mg/m² à 5.2 mg/m² chez des enfants (n=8), des adolescents (n=3), et des jeunes adultes (n=3) atteints de leucémie.

Dans ces études, il n'y avait aucune différence apparente concernant la pharmacocinétique du topotecan observée chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes atteints d'une tumeur solide ou d'une leucémie, mais ces données sont trop limitées pour en tirer des conclusions précises.

Forme per os :

La tolérance et l'efficacité du topotecan oral n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique.

■ PROPOSITIONS DE SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ TRISENOX® - ARSENIC TRIOXYDE

Nom commercial	TRISENOX®
Dénomination commune internationale	ARSENIC TRIOXYDE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	CEPHALON EUROPE
Présentation	Solution à diluer pour perf 1mg/ml
Date de publication	Mai 2011

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Rappel des indications thérapeutiques mentionnées dans la rubrique 4.1-Indications thérapeutiques du Résumé des Caractéristiques du Produit

TRISENOX est indiqué pour l'induction de la rémission et la consolidation chez des patients adultes en rechute/période réfractaire de leucémie promyélocytaire aiguë (LPA), caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha (Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic Acid Receptor-alpha). Les antécédents de traitement doivent avoir comporté un rétinoïde et une chimiothérapie.

Le taux de réponse des autres sous-types de leucémie aiguë myéloblastique à TRISENOX n'a pas été examiné.

Mention pédiatrique dans la rubrique 4.2-Posologie et mode d'administration du RCP

Usage pédiatrique : il existe peu de données cliniques sur l'usage de Trisenox en pédiatrie. Sur 7 patients âgés de moins de 18 ans (limites : 5-16 ans) recevant Trisenox à la dose conseillée de 0.15 mg/kg/jour, 5 patients ont obtenu une réponse complète. La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 5 ans.

La dose recommandée est identique pour les enfants, les adultes et les sujets âgés.

Mention pédiatrique dans la rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques du RCP

L'étude monocentrique comprenait 2 enfants (<18 ans) et tous deux ont obtenu une rémission complète.

L'essai multicentrique comprenait 5 enfants (<18 ans), dont 3 ont obtenu une rémission complète. Aucun enfant de moins de 5 ans n'a été traité.

■ PROPOSITIONS DE SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Sans objet.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Sans objet.

▶ ZAVEDOS INJECTABLE® - IDARUBICINE

Nom commercial	ZAVEDOS® Injectable
Dénomination commune internationale	IDARUBICINE
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	PFIZER
Présentation	Lyophilisat pour sol inj 5 mg ; 10 mg
Date de publication	Mai 2011

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Rappel des indications thérapeutiques mentionnées dans la rubrique 4.1-Indications thérapeutiques du Résumé des Caractéristiques du Produit

- Leucémies aiguës myéloblastiques,
- Leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute.

Mention pédiatrique dans la rubrique 4.2-Posologie et mode d'administration du RCP

Forme IV :

Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL):

Chez l'adulte, la dose recommandée est de 12 mg/m² par jour en IV pendant 3 jours consécutifs; chez l'enfant, la dose recommandée est de 10 mg/m² par jour en IV pendant 3 jours consécutifs.

Dose cumulative:

Une dose cumulative de 93 mg/m² apparaît rarement cardiotoxique chez l'adulte. Le petit enfant peut être plus susceptible à la cardioxycité cumulative.

Forme per os : néant.

■ PROPOSITIONS DE 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

ETAT DES DONNEES DISPONIBLES AU [25/11/2010]

Mention pédiatrique dans la rubrique 4.2-Posologie et mode d'administration du RCP

La sécurité et l'efficacité du bevacizumab chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Il n'y a pas d'utilisation justifiée du bevacizumab dans la population pédiatrique pour les indications autorisées. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.2 et 5.3 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mention pédiatrique dans la rubrique 4.8-Effets indésirables du RCP

La tolérance de Avastin chez les enfants et les adolescents n'a pas été établie.

Mention pédiatrique dans la rubrique 5.2-Propriétés pharmacocinétiques du RCP

La pharmacocinétique du bevacizumab a été étudiée chez un nombre limité de patients pédiatriques. Les résultats des données pharmacocinétiques suggèrent que le volume de distribution et la clairance du bevacizumab étaient comparables à ceux des adultes ayant des tumeurs solides.

Gliome de bas grade en rechute

Une étude de phase II [1] portant sur 31 enfants atteints de gliome récurrent malin ou de gliomes diffus du tronc cérébral a permis d'observer une survie sans progression de 41.8% et 9.7%, respectivement. Les patients ont reçu l'association bevacizumab/irinotecan. Aucune réponse objective n'a été observée sur un total de 31 patients.

Dans une autre étude [2] sur 10 patients atteints de gliomes de bas grade dont l'âge médian est de 5.2 ans, une réponse complète et trois réponses partielles ont pu être observées.

Ces données ne permettent pas de conclure actuellement sur le rapport bénéfice/risque de cette utilisation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
Gururangan 2010 [1]	Phase II Gliome récurrent malin et gliomes diffus du tronc cérébral N= 31	Bevacizumab : 10 mg/kg Irinotecan : 125 mg/m ²			Gliome malin	Gliome diffus du tronc cérébral
				Temps jusqu'à progression médian	127 jours	71 jours
				Survie sans progression à 6 mois	41.8%	9.7%
				Fatigue grade 1-3	7 patients	
				Hypertension grade 1-2	7 patients	
				Hémorragie cérébrale grade 1	4 patients	
				Ischémie cérébrale grade 4	2 patients	

Packer 2009 [2]	Gliome de bas grade en rechute En association N= 10 Age médian : 5.2 ans	Bevacizumab : 10 mg/kg/2 sem Irinotecan : 125 mg/m ² /2 sem	Réponse globale (neuro- radiographique)	7 patients
			Réponse complète	1 patient
			Réponse partielle	3 patients
			Réponse mineure	3 patients

Neuroblastome

Un article recensant l'utilisation compassionnelle du bevacizumab dans les tumeurs solides réfractaires ou en rechute a inclus 2 patients atteints d'un neuroblastome. Sur ces 2 patients, un a obtenu une réponse partielle.

L'insuffisance des données cliniques publiées ne permet de pas de conclure sur le rapport bénéfice / risque de l'utilisation du bevacizumab dans les neuroblastomes.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Benesch 2008 [3]	Utilisation compassionnelle Tumeurs solides réfractaires ou en rechutes chez l'enfant et le jeune adulte N= 15 Neuroblastome : 2 patients	Bevacizumab : 5- 10 mg/kg		Réponse partielle neuroblastome	1 patient
				Hypertonie (ensemble des patients)	2 patients
				Protéinurie (ensemble des patients)	2 patients (dont 1 neuroblastome)
				Epistaxis (ensemble des patients)	2 patients
				Erythème (ensemble des patients)	1 patient

Gliome de haut grade

Une étude rétrospective [5] chez 8 patients âgés de moins de 21 ans dans les gliomes de haut grade récurrent observe une maladie stable chez 3 patients et une survie sans progression médiane de 15 semaines. A 6 mois, la survie sans progression est de 38%.

Dans une autre étude rétrospective [4] portant sur 12 patients, on observe une réponse partielle chez 2 patients. La survie sans progression et la survie globale médiane sont de 2.25 mois et 6.25 mois, respectivement. Les toxicités liées au traitement sont : éruption cutanée, hémorragie intratumorale, thrombose veineuse profonde et anaphylaxie observées chez un patient respectivement. L'insuffisance des données cliniques publiées ne permet pas de conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Narayana 2010 [4]	Etude rétrospective Gliome de haut grade récurrent N= 12	Bevacizumab : 10 mg/kg Irinotecan : 125 mg/m ²		Réponse partielle	2 patients
				Réponse complète	0 patient
				Maladie stable	4 patients
				Survie sans progression médiane	2.25 mois
				Survie globale médiane	6.25 mois
				Eruption cutanée	1 patient
				Hémorragie intra- tumorale	1 patient
				Thrombose veineuse profonde	1 patient
				Retard de cicatrisations des plaies	1 patient
				Anaphylaxie	1 patient
Parekh 2010 [5]	Etude rétrospective Gliome de haut grade récurrent N= 8 Age < 21 ans	Régime à base de Bevacizumab : 6 patients : irinotecan + bevacizumab + temozolomide 1 patient : irinotecan + bevacizumab 1 patient : carmustine + bevacizumab		Maladie stable	3 patients
				Maladie en progression	5 patients
				Survie sans progression médiane	15 semaines
				Survie sans progression à 6 mois	38%

Tumeur cérébrale récurrente

Une étude de faisabilité rétrospective menée chez 30 patients apporte des informations sur les toxicités chez des patients recevant du bevacizumab pour leur tumeur cérébrale récurrente. Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Reismüller 2010 [6]	Etude de faisabilité rétrospective Tumeur cérébrale récurrente* de haut grade (n= 25) et de bas grade (n= 5) N= 30 Age médian : 9.9 ans	Bevacizumab : 9.5 mg/kg		Hypertension grade 3	2 patients
				Syndrome néphrotique → arrêt du traitement	1 patient
				Protéinurie	6 patients
				Lymphopénie	12 patients
				Hypothyroïdisme	7 patients

* medulloblastome (n=6), CNS PNET/pineoblastoma (n=4), ependymome anaplasique WHO grade III (n=2), ATRT (n=1), carcinome du plexus choroïde (n=2), Tumeur des cellules germinales du SNC (n=2), astrocytome pilocytique WHO grade I (n=3), astrocytome pilomyxoïde WHO grade II (n=2), oligoastrocytome et astrocytome anaplasiques WHO grade III (n=2), glioblastome WHO grade IV (n=2), et gliomes diffus du tronc cérébral (n=4).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Gururangan S, et al. Lack of efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent malignant glioma and diffuse brainstem glioma: a pediatric brain tumor consortium study. *J Clin Oncol.* 2010;28(18):3069-75.
2. Packer RJ, et al. Objective response of multiply recurrent low-grade gliomas to bevacizumab and irinotecan. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(7):791-5.
3. Benesch M, et al. Compassionate use of bevacizumab in children and young adults with refractory or recurrent solid tumors. *Ann Oncol.* 2008;19(4):807-13.
4. Narayana A, et al. Bevacizumab in recurrent high-grade pediatric gliomas. *Neuro-Oncology.* 2010;12(9):985-90.
5. Parekh C, et al. Treatment of children with recurrent high grade gliomas with a bevacizumab containing regimen. *J Neurooncol.* 2010 Nov 1.
6. Reismüller B, et al. Feasibility and tolerability of bevacizumab in children with primary CNS tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54(5):681-6.

Tumeur cérébrale en association au thiotepa

Deux études de phase II chez des patients atteints d'épendymome [2] ou d'une tumeur cérébrale [3], recevant une chimiothérapie à haute dose à base de busulfan et de thiotepa et une transplantation de moelle osseuse, ont permis d'observer une réponse globale de 26% avec une durée de réponse médiane de 7 mois.

Une autre étude [1] chez des patients atteints d'un gliome nouvellement diagnostiqué montre une survie médiane de 10 mois et observe le décès de 3 patients lié aux complications de la chimiothérapie à haute dose.

Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Bouffet 2000 [1]	Gliome diffus du tronc cérébral nouvellement diagnostiqué Chimiothérapie à haute dose après radiothérapie N= 36 dont 24 évaluable Age : 3 à 18 ans	Busulfan : 150 mg/m ² Thiotepa : 300 mg/m ² Transplantation autologue de moelle osseuse		Décès liés à la complication de la chimiothérapie à haute dose	3 patients
				Décès liés à la progression de la maladie	21 patients
				Survie médiane	10 mois
Grill 1996 [2]	Phase II Ependymome en rechute ou réfractaire Chimiothérapie à haute dose et transplantation de moelle osseuse N= 16	Busulfan : 150 mg/m ² Thiotepa : 300 mg/m ²		Maladie stable	10 patients
				Maladie en progression	5 patients
				Durée de réponse médiane	7 mois
				Survie sans maladie	3 patients
Kalifa 1992 [3]	Phase II Tumeur cérébrale maligne Chimiothérapie à haute dose et transplantation de cellule de la moelle osseuse N= 20 Age médian : 6 ans	Busulfan : 150 mg/m ² Thiotepa : 350 mg/m ²		Réponse globale	26%
				Réponse partielle	5 patients
				Réponse objective	3 patients
				Maladie stable	10 patients
				Maladie en progression	1 patient

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bouffet E, et al. Radiotherapy followed by high dose busulfan and thiotepa: a prospective assessment of high dose chemotherapy in children with diffuse pontine gliomas. *Cancer*. 200;88(3):685-92.
2. Grill J, et al. A high-dose busulfan-thiotepa combination followed by autologous bone marrow transplantation in childhood recurrent ependymoma. A phase II study. *Pediatr Neurosurg*. 1996;25(1):7-12.
3. Kalifa C, et al. High-dose busulfan and thiotepa with autologous bone marrow transplantation in childhood malignant brain tumors: a phase II study. *Bone Marrow Transplant*. 1992;9(4):227-33.

Mention pédiatrique dans le RCP
Néant.

Leucémie aiguë myéloblastique en rechute

L'étude européenne AML 2001 portant sur 360 patients a étudié la daunorubicine liposomale en association au FLAG (fludarabine, araC, G-CSF) à la dose de 60mg/m² à J1, 3 et 5. Les patients randomisés dans le groupe FLAG/DNX avaient un taux de bonne réponse précoce (<20% de blastose médullaire après l'induction) de 81% versus 69% dans le groupe FLAG et un taux de CR2 de 68 versus 58%. La survie à 4 ans était de 40% versus 35% (NS). La toxicité cardiaque de stade III/IV a concerné 5 patients dans le groupe DNX versus 2 patients dans l'autre groupe et on observe plus d'éruption cutanée dans le groupe FLAG/daunorubicine.

Ces données issues d'un abstract non encore publiées doivent faire l'objet d'une publication dans un article afin de conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
					FLAG	FLAG +DNX	P
Kaspers Abstract ASH 2010 [1]	Phase III randomisée Leucémie aiguë myéloblastique en rechute ou réfractaire FLAG vs. FLAG + daunoxome N= 360 Age < 18 ans	FLAG : fludarabine + Aracytine + G- CSF Daunorubicine : 60 mg/m ² /j (J1, J3 et J5)	Suivi médian : 2.7 ans	Taux de réponse	69%	81%	0.009
				CR2	58%	68%	0.047
				Survie globale à 4 ans	35%	40%	ns
				Eruption cutanée	1%	5%	0.04
				Cardiotoxicité grade 3-4	1.4%	3.2%	

Tumeurs cérébrales au-delà de la 2^{ème} ligne

L'utilisation de la daunorubicine liposomale chez des patients ayant une tumeur cérébrale apporte une réponse chez 5 des 6 patients inclus dans une étude en association avec le carboplatine et l'étoposide [2].

En monothérapie, une réponse est observée chez 6 des 14 patients inclus dans l'étude [3].

Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Fiorillo 2004 [2]	Tumeur cérébrale récurrente En 2 ^{ème} ligne Après chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie N= 6	Daunorubicine liposomale Carboplatine Etoposide		Réponse majeure	5 patients
				Survie sans progression à 29 mois	38%

Lippens 1999 [3]	Tumeur cérébrale récurrente ou en progression N= 14	Daunorubicine liposomale : 60 mg/m ²	Réponse	6 patients
			Réponse complète	2 patients dont une rechute à 3 mois
			Réponse partielle	3 patients
			Maladie stable	2 patients
			Cardiotoxicité	3 patients
			Arrêt de traitement du à diminution fraction d'éjection du ventricule gauche de 20%	1 patient
			Dépression liée au traitement	3 patients

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kaspers, G.J.L., et al. Addition of Liposomal Daunorubicin (DaunoXome(R)) to FLAG Significantly Improves Treatment Response in Pediatric Relapsed AML: Final Results From the International Randomised Phase III Study Relapsed AML 2001/01. ASH Annual Meeting Abstracts 2009 114: 18
2. Fiorillo A, et al. Second-line chemotherapy with the association of liposomal daunorubicin, carboplatin and etoposide in children with recurrent malignant brain tumors. J Neurooncol. 2004;66(1-2):179-85.
3. Lippens RJ. Liposomal daunorubicin (DaunoXome) in children with recurrent or progressive brain tumors. Pediatr Hematol Oncol. 1999;16(2):131-9.
4. Reinhardt D, et al. Liposomal daunorubicine combined with cytarabine in the treatment of relapsed / refractory acute myeloid leukemia in children. Klin Padiatr. 2002;214(4):188-94.

Mention pédiatrique dans les rubriques 4.2-Posologie et mode d'administration du RCP

Enfants et adolescents

La tolérance et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été démontrées formellement chez les enfants (voir rubrique 5.1). Il n'est pas recommandé d'utiliser DepoCyte chez les enfants et les adolescents tant que l'on ne dispose pas de données complémentaires.

Mention pédiatrique dans les rubriques 5.1-Propriétés pharmacodynamiques du RCP

Dans un essai clinique en ouvert, non comparatif d'escalade de dose, mené chez 18 patients pédiatriques âgés de 4 à 19 ans et atteints de méningite leucémique ou de méningite néoplasique liées à une tumeur cérébrale primaire, une dose intrathécale de 35 mg a été identifiée comme étant la dose maximale tolérée.

Rechute méningée en situation palliative

Plusieurs études portant sur l'utilisation intrathécale de la cytarabine chez de faible échantillon de patients ayant une rechute méningée semblent apporter des résultats en termes d'amélioration des symptômes cliniques et de clairance des blastes du fluide cérébrospinal.

Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Benesch 2009 [1]	Etude rétrospective Tumeur cérébrale en rechute ou réfractaire N= 19 Age médian : 8.5 ans	Cytarabine liposomal intrathécale : 20-50 mg		Effets secondaires	42.1%
Lassaletta 2009 [2]	Tumeur cérébrale N= 9 Age médian : 26 mois	Cytarabine liposomal intrathécale : 20-35 mg		Amélioration des symptômes cliniques	55.6%
				Effets secondaires neurologiques	89%
Parasole 2008 [3]	Rechute méningée dans les leucémies aiguës lymphoblastiques N= 6	Cytarabine liposomal intrathécale		Clairance complète des blastes du fluide cérébrospinal après les 3 premières administrations	Chez tous les patients

Benesch 2007 [4]	Méningite néoplasique secondaire à une tumeur en rechute ou réfractaire N= 5 Age : 5 à 18 ans (leucémie aiguë lymphoblastique récurrente n=3 ; leucémie aiguë myéloïde n=1 ; medulloblastome en rechute n=1)	Cytarabine liposomal intrathécale		Clairance complète des blastes du fluide cérébrospinal	Chez tous les patients
				Effets secondaires neurologiques	2 patients

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Benesch M, et al. Safety and toxicity of intrathecal liposomal cytarabine (Depocyte) in children and adolescents with recurrent or refractory brain tumors: a multi-institutional retrospective study. *Anticancer Drugs*. 2009;20(9):794-9.
2. Lassaletta A, et al. Intrathecal liposomal cytarabine in children under 4 years with malignant brain tumors. *J Neurooncol*. 2009;95(1):65-9.
3. Parasole R, et al. Efficacy and safety of intrathecal liposomal cytarabine for the treatment of meningeal relapse in acute lymphoblastic leukemia: experience of two pediatric institutions. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(8):1553-9.
4. Benesch M, et al. Feasibility and toxicity of intrathecal liposomal cytarabine in 5 children and young adults with refractory neoplastic meningitis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(4):222-6.

Sarcome d'Ewing en 2ème ligne en association avec le cyclophosphamide

Dans une étude [1] portant sur 54 patients avec un âge médian de 17.4 ans, l'association topotecan/cyclophosphamide apporte une réponse partielle chez 32.6% des patients. Cependant, le taux de maladie en progression s'élève à 28.6%. La survie globale à un an est de 0.61%.

Dans une étude de phase II [2] avec des schémas thérapeutiques différents (irinotecan en monothérapie, irinotecan + cyclophosphamide et ifosfamide + etoposide en alternance vincristine + doxorubine + cyclophosphamide) incluant 110 patients âgés de moins de 30 ans, le nombre de réponse complète est de 45 patients. La survie globale à 2 ans s'élève à 46%, tout traitement confondu. Pour l'association irinotecan / cyclophosphamide une réponse partielle est observée chez 21 patients.

Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Hunold 2006 [1]	Sarcome d'Ewing en rechute En association N= 54 Agés de 3.2 à 49.5 ans (médian : 17.4 ans)	Topotecan : 0.75 mg/m ² /j Cyclophosphamide : 250 mg/m ² /j	Median 23.1 mois	Réponse partielle	32.6%
				Maladie stable	26.5%
				En progression	28.6%
				Réponse mixte	4.1%
				Survie globale à un an	0.61%
Bernstein 2006 [2]	Phase II Sarcome d'Ewing N= 110 Age < 30 ans	Topotecan (36 patients) Topotecan + cyclophosphamide (37 patients) Ifosfamide + etoposide en alternance avec vincristine + doxorubine + cyclophosphamide		Initial topotecan	
				Réponse partielle	3 patients
				Maladie stable	17 patients
				Initial topotecan + cyclophosphamide	
				Réponse partielle	21 patients
				Maladie stable	1 patient
				Tout le traitement	
				Réponse complète	45 patients
				Réponse partielle	41 patients
				Maladie stable	14 patients
				Maladie en progression	5 patients
				Survie sans évènement à 2 ans	24%
Survie globale à 2 ans	46%				

Rhabdomyosarcome en 2ème ligne en association

Une étude sur l'utilisation du topotecan en association à la vincristine et à la doxorubine incluant 9 patients dont 6 sont évaluables apporte une réponse complète chez 1 patient et une réponse partielle chez 4 patients atteints de rhabdomyosarcome en rechute ou réfractaire.

Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Meazza 2009 [3]	Rhabdomyosarcome en rechute ou réfractaire En association N= 9 dont 6 évaluables	Vincristine Doxorubicine Topotecan		Réponse complète	1 patient
				Réponse partielle	4 patients
				Réponse mineure	1 patient

Médulloblastome

Dans une étude phase II [5] portant sur 36 patients atteints d'un médulloblastome non traité, l'utilisation du topotecan apporte une réponse complète chez 4 patients et une réponse partielle chez 6 patients.

Dans les autres études portant chez des patients atteints d'une tumeur cérébrale incluant des médulloblastomes, la survie sans évènements à 6 ans est de 2 patients sur les 5 médulloblastomes [4] et aucune réponse complète n'est observée chez les 9 médulloblastomes [5]. Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Gilheeny 2010 [4]	Tumeurs du système nerveux central en rechute ou réfractaire Transplantation de cellules souches N= 10 dont 5 médulloblastomes, 4 gliomes de haut grade et 1 trilatéral rétinoblastome / pinéoblastome Age médian : 8.7 ans	Thiotepa : 300 mg/m ² Topotecan : 2 mg/m ² Carboplatine: 500 mg/m ²		Survie sans évènements à 6 ans	4 patients dont 2 médulloblastome, 1 gliome de haut grade et 1 rétinoblastome
				Décès toxique	2 patients
Stewart 2004 [5]	Phase II Médulloblastome non traité N= 36	Topotecan		Réponse complète	4 patients
				Réponse partielle	6 patients
				Maladie stable	17 patients
Blaney 1996 [6]	Phase II Tumeur cérébrale N= 45 dont 9 médulloblastomes	Topotecan : 5.5 à 7.5 mg/m ²			Pas de réponse complète dans les médulloblastomes

Ependynome en 2^{ème} ligne

Dans une étude de détermination de la dose limite toxique, une réponse objective est observée chez 2 patients atteints d'ependynome.

Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Frangoul 1999 [7]	Détermination de la dose limite toxique N= 15	Topotecan : 0.4 mg/m ² /j		Myélosuppression à 0.4 mg/m ² /j	3/4 patients
				Myélosuppression à 0.3 mg/m ² /j	2/7 patients
				4 patients inclus en plus à 0.4 mg/m ² /j	3/4 ont une myélosuppression
				Réponse objective	2 ependynomes 1 rhabdomyosarcome 1 rétinoblastome

Ostéosarcome

Une étude sur l'utilisation du topotecan chez des patients non traités pour un ostéosarcome de mauvais pronostic apporte une réponse partielle à la dose de 3.5 mg/m² chez un patient sur 28 patients inclus. Le taux de survie globale à 2 ans et 5 ans est de 44% et 22%, respectivement. La survie sans évènements à 2 ans et à 5 ans est de 7% et 4%, respectivement. Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
Seibel 2007 [8]	Ostéosarcome de mauvais pronostic non traité N= 28 Age < 30 ans	Topotecan : 3 mg/m ² chez 11 patients 3.5 mg/m ² chez 15 patients			3 mg/m ²	3.5 mg/m ²
				Réponse	Aucune	1 partielle et 1 réponse clinique
				Dose toxique limite	Pas d'évènement	
				Survie sans évènements à 2 ans	7%	
				Survie sans évènements à 5 ans	4%	
				Survie globale à 2 ans	44%	
				Survie globale à 5 ans	22%	

Hépatoblastome

Chez des patients précédemment traités, des réponses complètes ou partielles sont observées dans les neuroblastomes, sarcomes d'Ewing et rétinoblastomes. Des réponses mineures ou maladie stables sont observées dans les hépatoblastomes et rhabdomyosarcomes. Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Nitschke 1998 [9]	Phase II Tumeurs solides récurrentes N= 141 Age < 21 ans	Topotecan : 2mg/m ² /j pendant 5 jours		Réponse globale	34 patients
				Réponse complète	3 patients
				Réponse partielle	2 patients
				Réponse mineure ou maladie stable	24 patients
				Effets secondaires	Myélosuppression

Rétinoblastome

Dans deux études, le topotecan est utilisé en association chez des patients atteints de rétinoblastomes. Il n'est pas possible de définir le rôle du topotecan dans les résultats disponibles dans les essais car l'analyse en fonction des différents traitements n'est pas présentée. Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Abramson 2010 [10]	Rétinoblastome nouvellement diagnostiqué N= 23	Melphalan n= 12		Survie sans énucléation à 12 mois	100%
		Melphalan + topotecan n=7		Survie sans énucléation à 2 ans	89%
		Melphalan + topotecan + carboplatine n=3			
Dunkel 2010 [11]	Rétinoblastome métastatique N= 15 Chimiothérapie d'induction puis chimiothérapie à haute dose (13 patients)	Induction : vincristine + cyclophosphamide + cisplatine + etoposide		Décès après chimiothérapie d'induction	2 patients
		Haute dose : Carboplatine + thiotepa (n=1) Carboplatine + thiotepa + etoposide (n=5)		Survie sans retinoblastome à 5 ans	67%
		Carboplatine + thiotepa + topotecan (n=7)		Survie sans événements à 5 ans	59%

Tumeurs de Wilms

Une étude de phase II [12] portant sur 37 patients dont 26 atteints d'une tumeur de Wilms en rechute apporte un taux de réponse de 48% dont 12 patients avec une réponse partielle. Deux cas-témoins [13,14] chez des sujets âgés de 22 ans et 10 mois n'apportent pas de réponse au traitement. Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Metzger 2007 [12]	Phase II Tumeurs de Wilms en rechute N= 37 dont 26 Wilms	Topotecan : 1.8 mg/m ²		Réponse globale	48%
				Réponse partielle	12 patients
				Maladie stable	6 patients
				Maladie en progression	7 patients
				Neutropénie grade 3-4 durée médiane	13 jours
				Thrombocytopénie grade 3-4 durée médiane	7.5 jours
Daladimos 2010 [13]	Cas témoin Tumeurs de Wilms en rechute Age : 22 ans	Chimiothérapie à haut dose (2 cycles) et chimiothérapie adjuvante 1 ^{er} cycle : melphalan + etoposide + carbolpatine 2 ^{ème} cycle : topotecan + cyclophosphamide + melphalan			Réponse au traitement
Lugtenberg 2008 [14]	Cas témoin Tumeurs de Wilms en rechute Age : 10 mois	Topotecan en adjuvant			Pas de réponse à la chimiothérapie pré-opérative. Néphrectomie bilatérale. Après chimiothérapie adjuvante, apparition d'une mutation du gène.
Saylor 1998 [15]	Phase I Détermination de la dose maximale tolérée N= 33	Cyclophosphamide : 250 mg/m ² Topotecan : 0.6 à 0.75 mg/m ² /j pendant 5 jours		Toxicité limitant la dose	Neutropénie
				Autres toxicités hématologiques	Anémie, thrombocytopénie
				Toxicités non hématologiques grade 3 ou plus	Aucune observée
				Wilms	1 réponse complète 1 réponse partielle
				Neuroblastome	1 réponse complète 1 réponse partielle
				Rhabdomyosarcome	1 réponse partielle
				Ostéosarcome	1 réponse partielle

Autres sarcomes des parties molles non RMS

Des études ont été également menées dans différents types de sarcomes apportant des niveaux de réponses variés.

Dans une étude de phase II [19] portant sur 55 patients, on observe 2 réponses objectives uniquement dans les sarcomes d'Ewing.

Dans une autre étude portant sur 9 patients [17] atteints de sarcomes des tissus mous réfractaires, une réponse clinique objective est observée chez les 9 patients. La réponse a été maintenue pendant 6 mois chez 7 patients.

Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Klopfenstein 2008 [16]	Cas témoin Tumeurs solides N= 2 Age : 10 ans, carcinome hépatocellulaire métastatique Age : 17 ans, histiocytome fibreux	Topotecan pendant 21 jours		Cas 1	Réponse partielle
				Cas 2	Résection partielle Echec à chimiothérapie multiple Après topotecan, survie sans maladie pendant 58 mois puis décès lié à pneumonie
Bernbeck 2007 [17]	Sarcome des tissus mous réfractaires N= 9	Topotecan : 0.75 mg/m ² Etoposide : 100 mg/m ² Carboplatine : 100 mg/m ² Cyclophosphamide : 200 mg/m ² J1 et J5		Réponse clinique objective	9 patients
				Réponse maintenue à 6 mois	7 patients
				Temps jusqu'à progression médian	20.3 mois
				Survie globale médiane	25.2 mois
Seibel 2007 [18]	Ostéosarcome avec mauvais prognostique non traité N= 28 dont 17 avec métastases pulmonaires et 11 métastases osseuses et autres sites Age < 30 ans	Ifosfamide + carboplatine + etoposide Si réponse à chimiothérapie standard : Topotecan : 3 mg/m ² /j (11 patients) ou 3.5 mg/m ² /j (15 patients)		Réponse à dose de 3 mg/m ² /j	0 réponse
				Réponse à dose de 3.5 mg/m ² /j	1 réponse partielle 1 réponse clinique
				Survie sans événements à 2 ans	7%
				Survie sans événements à 5 ans	4%
				Survie globale à 2 ans	44%
				Survie globale à 5 ans	22%
Hawkins 2006 [19]	Phase II Tumeurs solides en rechute ou réfractaire (sarcome d'ewing, ostéosarcome, sarcome des tissus mous, medulloblastome / PNET, astrocytome ou neuroblastome) N= 55	Topotecan : 0.3 mg/m ² /j pendant 21 jours		Réponse objective	2/20 Sarcome d'Ewing 0/10 Ostéosarcome 0/12 Sarcome des tissus mous Nombre de patients inclus insuffisant pour déterminer les taux de réponse des autres tumeurs
				Thrombocytopénie grade 3-4	12 patients
				Neutropénie grade 3-4	8 patients
				Fatigue grade 3-4	7 patients

Gliome malin

L'activité du topotecan dans les tumeurs cérébrales observée dans les études cliniques de phase II est limitée. Aucune réponse partielle ou complète au traitement n'est observée. Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Blaney 1996 [20]	Phase II Tumeurs cérébrales : gliome ou glioblastome ou médulloblastome N= 45	Topotecan : 5.5 à 7.5 mg/m ²		Réponse	Aucune réponse complète ou partielle observée dans les gliomes de haut grade et médulloblastome
Kadota 1999 [21]	Phase II Tumeur cérébrale récurrente ou progressive N= 88	Topotecan : 1.0 à 1.25 mg/m ²		Réponse	Aucune réponse partielle ou complète
				Leucopénie grade 4	18 patients
				Neutropénie grade 4	32 patients
				Anémie grade 4	5 patients
				Thrombocytopénie grade 4	23 patients
Chintagumpala 2006 [22]	Phase II Gliome de haut grade nouvellement diagnostiqué	Topotecan Procarbazine			Aucune réponse observée au traitement
Rubie 2010 [23]	Phase I Tumeurs solides en rechute ou réfractaires N= 16 Age médian : 8.5 ans	Topotecan : 0.75 mg/m ² /j Temozolomide : 150 mg/m ² /j		Réponse	3 neuroblastome 1 gliome de haut grade
				Maladie stable	7 patients

Gliome du tronc cérébral

L'activité du topotecan dans les gliomes du tronc cérébral observée dans les études cliniques de phase II est limitée. Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Bernier-Chastagner 2005 [24]	Phase II Gliome du tronc cérébral nouvellement diagnostiqué N= 32	Topotecan : 0.4 mg/m ² Puis irradiation		Réponse partielle	40%
				Survie à 9 mois	34.4% +/-8
				Survie à 12 mois	25.5% +/-8
				Durée médiane de survie	8.3 mois

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hunold A, et al. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(6):795-800.
2. Bernstein ML, et al. Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis : Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group phase II study 9457- a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):152-9.
3. Meazza C, et al. Efficacy of topotecan plus vincristine and doxorubicin in children with recurrent/refractory rhabdomyosarcoma. *Med Oncol*. 2009;26(1):67-72.
4. Gilheeny SW, et al. Thiotepa/topotecan/carboplatin with autologous stem cell rescue in recurrent/refractory/poor prognosis pediatric malignancies of the central nervous system. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(4):591-5.
5. Stewart CF, et al. Results of a phase II upfront window of pharmacokinetically guided topotecan in high-risk medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3357-65.
6. Blaney SM, et al. Phase II evaluation of topotecan for pediatric central nervous system tumors. *Cancer*. 1996;78(3):527-31.
7. Frangoul H, et al. Phase I study of topotecan administered as a 21-day continuous infusion in children with recurrent solid tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Clin Cancer Res*. 1999;5(12):3956-62.
8. Seibel NL, et al. Upfront window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with poor prognosis metastatic osteosarcoma: children's Cancer Group (CCG) 7943. *Cancer*. 2007;109(8):1646-53.
9. Nitschke R, et al. Topotecan in pediatric patients with recurrent and progressive solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998;20(4):315-8.
10. Abramson, DH, et al. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology*. 2010;117(8):1623-9.
11. Dunkel IJ, et al. Intensive multimodality therapy for patients with stage 4A metastatic retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(1):55-9.
12. Metzger ML, et al. Topotecan is active against Wilms' tumor: results of a multi-institutional phase II study. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3130-6.
13. Daladimos T, et al. Second high-dose chemotherapy intensification followed by hematopoietic stem cell transplantation applying a novel high-dose topotecan-based regimen in an adult Wilms' tumor patient: case report. *Anticancer Drugs*. 2010 Sep 28.
14. Lugtenberg RT, et al. Topotecan distribution in an anephric infant with therapy-resistant bilateral Wilms tumor with a novel germline WT1 gene mutation. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;62(6):1039-44.
15. Saylor RL 3rd, et al. Phase I study of topotecan in combination with cyclophosphamide in pediatric patients with malignant solid tumors: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1998;16(3):945-52.
16. Klopfenstein KJ, et al. Prolonged survival with continuous infusion topotecan: a report of 2 cases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(6):468-70.
17. Bernbeck B, et al. Serial intense chemotherapy combining topotecan, etoposide, carboplatin and cyclophosphamide (TECC) followed by autologous hematopoietic stem cell support in patients with high risk soft tissue sarcoma (STS). *Klin Padiatr*. 2007;219(6):318-22.
18. Seibel NL, et al. Upfront window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with poor prognosis metastatic osteosarcoma: children's Cancer Group (CCG) 7943. *Cancer*. 2007;109(8):1646-53.
19. Hawkins DS, et al. Topotecan by 21-day continuous infusion in children with relapsed or refractory solid tumors: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(6):790-4.
20. Blaney SM, et al. Phase II evaluation of topotecan for pediatric central nervous system tumors. *Cancer*. 1996;78(3):527-31.
21. Kadota RP, et al. Topotecan for the treatment of recurrent or progressive central nervous system tumors - a pediatric oncology group phase II study. *J Neurooncol*. 1999;43(1):43-7.
22. Chintagumpala MM, et al. A phase II window trial of procarbazine and topotecan in children with high-grade glioma: a report from the children's oncology group. *J Neurooncol*. 2006;77(2):193-8.
23. Rubie H, et al. Phase I study of topotecan in combination with temozolomide (TOTEM) in relapsed or refractory paediatric solid tumors. *Eur J Cancer*. 2010;46(15):2763-70.
24. Bernier-Chastagner V, et al. Topotecan as a radiosensitizer in the treatment of children with malignant diffuse brainstem gliomas : results of a French Society of Paediatric Oncology phase II study. *Cancer*. 2005;10(12):2792-7.
25. De Ioris MA, et al. Short topotecan-based induction regimen in newly diagnosed high-risk neuroblastoma. *Eur J Cancer*. 2011;47:572-8.
26. Garaventa A, et al. A phase II study of topotecan with vincristine and doxorubicin in children with recurrent/refractory neuroblastoma. *Cancer*. 2003;98(11):2488-94.

Mention pédiatrique dans la rubrique 4.2-Posologie et mode d'administration du RCP
Aucune étude n'a été menée dans cette population de patients. MabCampath n'est pas recommandé chez les patients d'âge pédiatrique.

Prévention et traitement de la réaction du greffon contre l'hôte dans le cas d'une allogreffe

Des études chez des patients ayant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et recevant de l'alemtuzumab en association à une chimiothérapie permettent d'observer un taux de survie sans maladie de 72.3% dans le groupe HLA identique comparativement à un taux de 62.4% dans le groupe «alternative donneur » [2].

Dans une étude rétrospective comparative [4], l'alemtuzumab permet de diminuer significativement (p=0.006) la maladie de réaction du greffon contre l'hôte comparativement à l'antithymocyte globuline (ATG).

Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
Ahmed 2008 [1]	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques Patients atteints d'hémopathies malignes (n=6) ou syndrome d'immunodéficience (n=2) ou maladie métabolique (n=2) N= 12 agés de 9 mois à 17 ans	Alemtuzumab Fludarabine	Médian 51 mois	Vivants à 51 mois chez 6 patients maladie non maligne	6 patients	
				Vivants à 51 mois chez 6 patients maladie maligne	4 patients	
				Décès	2 patients	
				Prise de greffe complète à 6 mois	4 patients	
				Echec de greffe à 6 mois	3 patients	
				GVHD	1 patient	
Kennedy- Nasser 2008 [2]	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques Patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique en rechute N= 83 dont 41 avec donneur HLA identique (MSD) et 42 avec alternative donneur (AD)	Alemtuzumab Cyclophosphamide Cytarabine + irradiation totale			MSD	AD
				Survie sans maladie	72.3%	62.4%
				Mortalité à 100 jours	2.4%	7.1%
				Taux de rechute	24%	24%
Ona 2008 [3]	Transplantation du rein Traitement d'induction N= 4 agés de 9 à 14 ans	Alemtuzumab : 20 à 40 mg	10 mois	Rejet	1 patient	
				Infection	2 patients	
				Cytomegalovirus	0 patient	

Bonamoni 2008 [4]	Transplantation de cellule souche (allogreffe) Leucémie aiguë myéloïde à haut risque N= 13 Age médian : 2.2 ans	Régime préparatoire : busulfan, cyclophosphamide et melphalan		Réponse complète à 41 mois	10 patients		
				Décès	3 patients		
Shah 2007 [5]	Etude rétrospective comparative Transplantation de cellule souche hématopoïétique N= 27 Alemtuzumab : n= 14 âge médian 13 ans ATG : n= 13 âge médian 7.4 ans	Alemtuzumab : 52 mg/m ² pré- transplantation 20 mg/m ² post- transplantation Antithymocyte globuline ATG : 60mg/kg pré- transplantation 100 mg/kg post- transplantation			Alem	ATG	p
				GVHD grade 3-4	0 patient	6 patients	0.006
				Rechute chez les patients leucémiques	2 patients	4 patients	0.16
				Survie à 100 jours	Pas de différence		
				Temps médian de réponse PHA	283 jours	88 jours	0.0001
				Temps médian de réponse antigène	365 jours	150 jours	0.004
Gupta 2005 [6]	Anémie aplastique Transplantation de moelle osseuse N= 7 Age médian : 13 ans	Alemtuzumab Fludarabine Cyclophosphamide		Temps médian de prise de greffe	Tous les patients à 18 jours		
				Décès	2 patients		
				GVHD aiguë grade 2	3 patients		
				GVHD aiguë grade 3-4	0 patient		
				GVHD chronique	1 patient		

Leucémie aiguë lymphoblastique à cellule T CD52+

Dans une étude de phase II portant sur 13 patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique, on observe une réponse complète et 4 patients ayant une maladie stable. Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Angiolillo 2009 [7]	Phase II COG Leucémie aiguë lymphoblastique en rechute ou réfractaire N= 13			Réponse complète	1 patient
				Maladie stable	4 patients
				Dose limite toxique	2 patients

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ahmed N, et al. Successful treatment of stem cell graft failure in pediatric patients using a submyeloablative regimen of campath-1H and fludarabine. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(11):1298-304.
2. Kennedy-Nasser AA, et al. Comparable outcome of alternative donor and matched sibling donor hematopoietic stem cell transplant for children with acute lymphoblastic leukemia in first or second remission using alemtuzumab in a myeloablative conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(11):1245-52.
3. Ona ET, et al. Use of alemtuzumab (Campath-1H) as induction therapy in pediatric kidney transplantation. *Tranplant Proc.* 2008;40(7):2226-9.
4. Bonanomi S, et al. Successful outcome of allo-SCT in high-risk pediatric AML using chemotherapy-only conditioning and post transplant immunotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(4):253-7.
5. Shah AJ, et al. The effects of Campath-1H upon graft-versus-host disease, infection, relapse, and immune reconstitution in recipients of pediatric unrelated transplants. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(5):584-93.
6. Gupta V, et al. Marrow transplants from matched unrelated donors for aplastic anaemia using alemtuzumab, fludarabine and cyclophosphamide based conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(5):467-71.
7. Angiolillo AL, et al. A phase II study of Campath-1H in children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group report. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(6):978-83.

Mention pédiatrique dans la rubrique 4.2-Posologie et mode d'administration du RCP
La sécurité et l'efficacité de MabThera chez les enfants n'ont pas encore été établies.

Prolifération EBV post-greffe en 1ère ligne, en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie.

Dans une étude de phase II portant sur 6 patients [1], l'administration du rituximab chez des patients transplantés du foie permet d'obtenir une rémission complète chez 3 patients avec une survie comprise entre 15 mois et 3 ans.

Dans une étude rétrospective [2] portant sur 146 patients ayant eu une transplantation cardiaque 12 ont développé un syndrome lymphoprolifératif post-transplantation dont 83% étaient porteurs de EBV. 5 patients ont reçu du rituximab et ont une réponse complète avec un suivi médian de 3.9 ans. Deux cas report [4, 5] chez des patients âgés de 6 ans et 5 ans respectivement, observent une régression complète de la tumeur suite à l'administration de rituximab.

Dans 2 autres cas-témoins [3, 6], on observe une réponse complète chez un patient âgé de 2 ans après transplantation de cellules souches hématopoïétiques et chez un patient après une transplantation rénale.

Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Serinet 2002 [1]	Prolifération EBV post-transplantation foie N= 6	Rituximab : 375 mg/m ² 1 fois par semaine pendant 4 semaines (n= 4) pendant 3 semaines (n= 2)		Rejet de greffe aigu entre 10 jours et 2.5 mois	5 patients
				Rejet de greffe chronique après réintroduction immunosuppression	3 patients
				Rémission complète après réintroduction immunosuppression	2 patients
				Rémission complète et en vie après 15 mois à 3 ans	3 patients
Schubert 2009 [2]	Analyse rétrospective Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation N= 12/ 146 transplantations cardiaques Association avec EBV : 83% Age médian : 7.2 ans	Rituximab chez 5 patients			Réponse complète avec suivi médian de 3.9 ans

Sebire 2005 [3]	Case report Prolifération EBV post- transplantation rénale Age : 7 ans	Rituximab			Réponse au traitement
Zhu 2005 [4]	Case report Prolifération EBV post- transplantation Age : 5ans	Rituximab : 375 mg/m ² 1 fois par semaine pendant 4 semaines			Régression complète de la tumeur
Shimasaki 2004 [5]	Case report Prolifération EBV post- transplantation Age : 6 ans	Rituximab			Régression complète de la tumeur
Pakakasama 2004 [6]	Case report Prolifération EBV post- transplantation de cellule souche hématopoïétique Age : 2 ans	Rituximab			Réponse complète

Lymphome agressif diffus à grandes cellules B, lymphome de type Burkitt et autre lymphome CD20+, associé à une chimiothérapie.

L'association du rituximab avec l'ifosfamide, le carboplatine et l'etoposide dans une étude [7] portant sur 20 patients en rechute ou réfractaire apporte un taux de réponse globale de 60%.

De plus, l'utilisation du rituximab en monothérapie [9] chez des patients d'âge médian de 9 ans permet une rémission complète de 100% et une survie globale à 7 ans de 100% chez 2 patients en récurrence. Ce taux de réponse complète est également rapporté dans des cas-témoins.

Enfin dans une étude de phase II [11] portant sur 136 patients âgés de moins de 19 ans nouvellement diagnostiqués pour un lymphome diffus à grandes cellules B ou une leucémie de Burkitt, les réponses globales à J5 sont de 7 sur 15 patients et de 27 sur 67 patients, respectivement après administration en monothérapie du rituximab à J1.

Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
Griffin 2009 [7]	Lymphome non hodgkinien à cellule B en rechute ou réfractaire et leucémie aigue lymphoblastique à cellule B et lymphome de Burkitt mature En association N= 20 : 6 patients lymphome diffus à grandes cellules B et 14 patients LAL	Rituximab : 375 mg/m ² Ifosfamide : 3000 mg/m ² Carboplatine : 635 mg/m ² Etoposide : 100 mg/m ²			Lymphome diffus à grandes cellules B	LAL et Burkitt
				Réponse complète	3 pts	4 pts
				Réponse partielle	0 pt	5 pts
				Maladie stable	1 pt	1 pt
				Maladie en progression	2 pts	4pts
Réponse globale	60%					
Shabbat 2009 [8]	Case report Lymphome diffus à grandes cellules B en 1 ^{ère} ligne N= 2 En association et en monothérapie	Rituximab en monothérapie Rituximab + CHOP		Réponse complète	2 patients	
Tsurusawa 2008 [9]	Lymphome diffus à grandes cellules B nouvellement diagnostiqué N= 30 dont 2 patients ont une récurrence Age médian : 9 ans	Régime à base de rituximab en association à une chimiothérapie suivie d'une greffe chez les 2 patients en récurrence		Récurrence	2 patients à 18 et 37 mois	
				Réponse après un régime à base de rituximab	Chez les 2 patients	
Jetsrisuparb 2005 [10]	Case report Lymphome diffus à grandes cellules B en rechute En association Age : 14 ans	Rituximab + CHOP			Réponse pendant une durée de 48 mois	
Meinhardt 2010 [11]	Phase II Lymphome diffus à grandes cellules B et leucémie de Burkitt nouvellement diagnostiqués Monothérapie N= 136 Age < 19 ans	Rituximab : 375 mg/m ² J1		Retrait de l'étude	49 patients	
				Réponse globale à J5	36 patients	
				Réponse globale à J5 lymphome diffus	7 patients sur 15	
				Réponse globale à J5 Burkitt	27 patients sur 67	

Leucémie aiguë lymphoblastique à cellule B CD20+ en rechute en association

Deux cas-témoins rapportent l'utilisation du rituximab dans les leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute. Une rémission complète est observée après 4 cycles de traitements chez un patient âgé de 12 ans [12]. Trois usages compassionnels [13] montrent également une rémission complète. Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Corbacioglu 2003 [12]	Case report Leucémie aiguë lymphoblastique à cellule B en rechute Age : 12 ans	Rituximab : 375 mg/m ² suivi d'une greffe		Rémission complète après un an	Après 4 traitements avec rituximab
De Vries 2004 [13]	Case report Leucémie aiguë lymphoblastique en rechute ou réfractaire N=3 (1 LAL et 2 Burkitt) Usage compassionnel	Rituximab en monothérapie		Enfant de 4 ans (Burkitt)	Rémission complète pendant 5 ans
				Enfant de 3 ans (LAL)	Rémission complète pendant 4 ans
				Enfant de 9 ans (Burkitt)	Rémission complète
Claviez 2006 [14]	Leucémie lymphoblastique aiguë à cellule B en rechute ou réfractaire En association N= 3 Age : 12 ans	Rituximab en association à une chimiothérapie		Rémission complète	2 patients
				Durée de réponse	339 jours 332 jours

Maladie de Hodgkin CD20+ de type Poppema (LPHD).

Dans une étude de phase II [15] portant sur 14 patients en rechute ayant un âge médian de 9 ans, le rituximab en monothérapie donne une survie globale de 86% avec 8 patients en réponse complète. Neuf patients sur douze sont en rémission après un suivi médian de 12 mois. La durée de réponse médiane n'était pas atteinte à 20 mois.

Dans une autre étude de phase II [16], le rituximab en monothérapie apporte un taux de réponse de 100% chez 22 patients dont l'âge médian est de 11.9 mois. La survie sans progression médiane s'élève à 10.2 mois.

Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Rehwald 2003 [15]	Phase II Lymphome hodgkinien CD20+ en rechute Monothérapie N= 14 Age médian diagnostic : 9 ans	Rituximab : 375 mg/m ² 1 fois par semaine pendant 4 semaines	Médian 12 mois	Survie globale	86%
				Réponse complète	8 patients
				Réponse partielle	4 patients
				Maladie en progression	2 patients
				Rémission après un suivi médian de 12 mois	9 patients sur 12
				Durée de réponse médiane	Non atteinte à 20 mois
Ekstrand 2003 [16]	Phase II Maladie de Hodgkin CD20+ (LPHD) en 1^{ère} ligne (n= 12) et en rechute (n= 10) Monothérapie N= 22 Age médian de diagnostic : 11.9 ans	Rituximab : 375 mg/m ² 1 fois par semaine pendant 4 semaines	Médian 13 mois	Réponse globale	100%
				Réponse complète	41 % et 5% non confirmée
				Réponse partielle	54%
				Survie sans progression médiane	10.2 mois

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Serinet MO, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for Epstein-Barr virus-associated, B-cell lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipient. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 ;34(4) :389-93.
- Schubert S, et al. Diagnosis and treatment of post-transplantation lymphoproliferative disorder in pediatric heart transplant patients. *Pediatr Transplant.*2009;13(1):54-62.
- Sebire NJ, et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder presenting as apparently isolated gastrointestinal lesions in childhood. *Pediatr dev Pathol.* 2005;8(1):88-91
- Zhu K, et al. Treatment of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder (EBV-PTLD) and pure red cell aplasia (PRCA) with rituximab following unrelated cord blood transplantation: a case report and literature review. *Hematology.* 2005 ;10(5) :365-70.
- Shimasaki N, et al. Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorder after a cord blood stem cell transplantation presenting with pulmonary nodules. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004 ;26(2) :124-7.
- Pakakasama S, et al. Treatment of Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease after hematopoietic stem-cell transplantation with hydroxyurea and cytotoxic T-cell lymphocytes. *Transplantation.* 2004;78(5):755-7.
- Griffin TC, et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia : a report from the Children's Oncology Group.
- Shabbat 2009, et al. Rituximab as monotherapy and in addition to reduced CHOP in children with primary immunodeficiency and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 May;52(5):664-6.
- Tsurusawa M, et al. Favourable outcomes in children with diffuse large B-cell lymphoma treated by a short-term ALL-like regimen: a report on the NHL960 study from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(4):734-9.
- Jetsrisuparb A, et al. Rituximab combined with CHOP for successful treatment of aggressive recurrent, pediatric B-cell large cell non-hodgkin's lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27(4):223-6.
- Meinhardt A, et al. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3115-21.

12. Corbacioglu S, et al. Induction of long-term remission of a relapsed childhood B-acute lymphoblastic leukemia with rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and autologous stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(4):327-9.
13. De Vries MJ, et al. Rituximab in three children with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia/Burkitt non-hodgkin's lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2004;125:405-417.
14. Claviez A, et al. Rituximab plus chemotherapy in children with relapsed or refractory CD20-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2006;91(2):272-3.
15. Rehwald U, et al. Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2003;101(2):420-4.
16. Ekstrand BC, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood*. 2003;101(11):4285-9.

Mention pédiatrique dans la rubrique 4.2-Posologie et mode d'administration du RCP

Enfants et adolescents: l'utilisation chez les enfants est rare.

La tolérance et l'efficacité de TAXOTERE dans le carcinome nasopharyngé chez des enfants âgés de plus d'un mois et de moins de 18 ans n'est pas encore établi.

L'utilisation de TAXOTERE dans les populations pédiatriques dans le cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la prostate, le cancer gastrique, le cancer des voies aérodigestives supérieures, n'incluant pas les cancers nasopharyngés type II et III peu différenciés, n'est pas pertinent.

Sarcome osseux et des tissus mous en association à la gemcitabine

L'utilisation du docetaxel en association à la gemcitabine dans les sarcomes des tissus mous et osseux permet d'apporter une réponse complète de 40% avec une durée médiane de réponse de 10 mois dans une étude chez 10 patients [1] et une réponse globale de 29% avec une durée médiane de réponse de 4.8 mois dans une étude rétrospective portant sur 22 patients [2].

Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat
Mora 2009 [1]	Sarcome des tissus mous et osseux en rechute ou réfractaire N= 10 Age entre 4 et 18 ans	Gemcitabine : 1000 mg/m ² Docetaxel : 100 mg/m ²		Réponse complète	40%
				Réponse partielle	10%
				Maladie stable	30%
				Maladie en progression	20%
				Durée de réponse médiane	10 mois
				Patients en vie à 48 mois	50%
Navid 2008 [2]	Etude rétrospective Sarcome des tissus mous ou osseux en rechute ou réfractaire N= 22 Age ente 8 et 23 ans	Gemcitabine : 675 mg/m ² Docetaxel : 75-100 mg/m ²		Réponse globale	29%
				Durée médiane de réponse	4.8 mois
				Réponse complète	1 patient (histocytome malin fibreux)
				Réponse partielle	3 patients (ostéosarcomes)
				Maladie stable	2 patients (ostéosarcome et sarcome d'ewing)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Mora J, et al. Treatment of relapsed/refractory pediatric sarcomas with gemcitabine and docetaxel. J Pediatr Oncol. 2009;31(10):723-9.
2. Navid F, et al. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. Cancer. 2008;113(2):419-25.

Mention pédiatrique dans la rubrique 4.2-Posologie et mode d'administration du RCP

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VELCADE chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Leucémie aiguë lymphoblastique en association à une chimiothérapie

Deux essais de phase I ont été menés pour étudier la dose limite toxique du bortezomib dans les leucémies aiguës lymphoblastiques incluant une dizaine de patients chacun. Des effets indésirables sont observés à partir de la dose de 1.7mg/m². Une réponse complète est obtenue chez 67% des patients [1].

Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfique/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat	
					Dose 1	Dose 2
Messinger 2010 [1]	Phase I Etude d'escalade de dose Leucémie aiguë lymphoblastique en rechute N= 10	Bortezomib : 1 mg/m ² (dose 1) et 1.3 mg/m ² (dose 2) Vincristine Dexamethasone L-asparaginase pegylée Doxorubicine			Dose 1	Dose 2
				Nombre de patients inclus	4 patients	6 patients
				Dose limite toxique	Aucune	Hypo-phosphatémie et rhabdomyolyse
				Réponse complète	6/9 patients évaluable 67%	
				Neuropathie périphérique grade 1/2	2 patients	
Horton 2007 [2]	Phase I Leucémie aiguë lymphoblastique (n= 9) myéloblastique (n=3) en rechute ou réfractaire N= 12 Age médian : 11 ans	Bortezomib : 1.3 ou 1.7 mg/m ²		Dose limite toxique à 1.7 mg/m ²	2 patients	
				Confusion grade 3	1 patient	
				Neutropénie fébrile grade 4	1 patient	

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Messinger Y, et al. Phase I study of bortezomib combined with chemotherapy in children with relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) : a report from the therapeutic advances in childhood leukemia (TACL) consortium. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(2):254-9.
2. Horton TM, et al. A phase 1 study of the proteasome inhibitor bortezomib in pediatric patients with refractory leukemia: a Children's Oncology Group study. *Clin Cancer Res*. 2007;13(5):1516-22.

Mention pédiatrique dans la rubrique 4.2-Posologie et mode d'administration/populations particulières du RCP

Enfants et adolescents : Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Leucémie aiguë myéloblastique en rechute

Dans une étude randomisée chez des enfants atteints de leucémie aiguë myéloblastique, l'ajout de l'azacitidine à une association amsacrine et etoposide permet d'obtenir, dans le groupe de patient réfractaire, une réponse complète significativement supérieure ($p=0.03$) comparativement au bras sans azacitidine, de 53% versus 18%, respectivement. Dans le groupe de patient en rechute, la réponse complète est supérieure dans le bras azacitidine mais non significative ($p=0.3$). Ces données sont insuffisantes pour conclure sur le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Auteur	Type Etude	Posologie	Suivi	Critère d'évaluation	Résultat		
					A+E	A+E+A	p
Steuber 1996 [1]	Etude randomisée Leucémie aiguë myéloblastique en rechute ou réfractaire En association Amsacrine + etoposide +/- azacitidine N= 167	Amsacrine : 100 mg/m ² Etoposide : 200 mg/m ² Azacitidine : 250 mg/m ²					
				Réponse globale	34%		
				Décès	17 patients		
					Patient réfractaire (n= 41)		
				Réponse complète	18%	53%	0.03
					Patient en rechute (n=126)		
	Réponse complète	31%	35%	0.3			

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Steuber CP, et al. Therapy of refractory or recurrent childhood acute myeloid leukemia using amsacrine and etoposide with or without azacitidine: a Pediatric Oncology Group randomized phase II study. J Clin Oncol. 1996;14(5):1521-5.

EXPERTS AYANT PARTICIPE A CES TRAVAUX

Groupe consultatif d'experts « Cancers pédiatriques »

Pascal CHASTAGNER, Cancéro-pédiatre,
Nancy

André BARUCHEL, Cancéro-pédiatre, Paris
Yves BERTRAND, Cancéro-pédiatre, Lyon
Nathalie BLEYZAC, Pharmacien, Lyon
Françoise BRION, Pharmacien, Paris

Dominique CARLHANT-KOWALSKI,
Pharmacologue, Brest
Jean-Hugues DALLE, Cancéro-pédiatre, Paris
Jean-Claude GENTET, Cancéro-pédiatre,
Marseille
Daniel ORBACH, Cancéro-pédiatre, Paris

Experts ayant participé à la relecture

Nicolas ANDRE, Cancéro-pédiatre, Marseille
Pierre LEBLOND, Cancéro-pédiatre, Lille
Brigitte NELKEN, Cancéro-pédiatre, Lille
Yves PEREL, Cancéro-pédiatre, Bordeaux
Pierre-Simon ROHRLICH, Cancéro-pédiatre,
Besançon

Hervé RUBIE, Cancéro-pédiatre, Toulouse
Anne PELLOQUIN, Pharmacien, Paris
Nicolas SIRVENT, Cancéro-pédiatre,
Montpellier
Jean-Pierre VANNIER, Cancéro-pédiatre,
Rouen

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 Vittecoq 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

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