



Guide d'utilisation du témozolomide (Temodal[®]) pour
le traitement des gliomes malins nouvellement
diagnostiqués

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
(CÉPO)

Novembre 2005

Direction de la lutte contre

le cancer



Ce document a été préparé avec soin. Cependant, toute personne désirant le consulter ou utiliser l'information fournie doit faire preuve de jugement dans l'application clinique des données ou recourir à une personne qualifiée au besoin. Le présent rapport ne constitue pas les orientations du ministère de la Santé et des Services sociaux. Il représente l'opinion du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie et de ses collaborateurs, appuyée sur les données probantes. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Guide d'utilisation du témozolomide (Temodal®) pour le traitement des gliomes malins nouvellement diagnostiqués

RÉSUMÉ

Les tumeurs cérébrales sont relativement rares mais sont fréquemment de haut grade et cliniquement agressives. Le traitement des tumeurs cérébrales primaires repose sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie ainsi que sur des thérapies de soutien, comme les anticonvulsivants et les corticostéroïdes. Les patients ayant un glioblastome multiforme (astrocytome de grade IV) ont une survie médiane de neuf à 12 mois.

Le témozolomide (TMZ) est un imidazotetrazinone de deuxième génération, administré par voie orale. Il est disponible au Québec pour être utilisé en association avec la radiothérapie pour le traitement de première intention du glioblastome multiforme (astrocytome de grade IV). Il est aussi disponible au moment de la récurrence ou de la progression de la maladie pour le traitement de l'astrocytome anaplasique (astrocytome de grade III) et du glioblastome multiforme (astrocytome de grade IV).

Une revue de la documentation scientifique publiée entre janvier 2000 et octobre 2005, inclusivement, a été effectuée avec l'outil de recherche *PubMed*. Seulement deux études randomisées portant sur l'utilisation du TMZ pour le traitement des gliomes malins nouvellement diagnostiqués ont été répertoriées, soit celle de Stupp *et al.* (étude randomisée de phase III, n = 573, données probantes de niveau I) et celle d'Athanasios *et al.* (étude randomisée de phase II, n = 110, données probantes de niveau II). Les deux études ont comparé le TMZ administré de façon concomitante à la radiothérapie puis en adjuvant (RT + TMZ) par rapport à la radiothérapie seule (RT). Plus de 90 % des patients de l'étude de Stupp *et al.* avaient un glioblastome multiforme (astrocytome de grade IV).

Ces études ont démontré des bénéfices de l'utilisation précoce du TMZ en association avec la RT par rapport à la RT seule pour le traitement des glioblastomes multiformes (astrocytomes de grade IV) quant au risque relatif de décès, à la survie médiane globale, à la survie sans maladie et à la survie à deux ans sans maladie. La toxicité induite par le TMZ demeure acceptable. Sur la base des données probantes disponibles, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie recommande, chez les patients qui peuvent tolérer le traitement :

- que le TMZ soit administré de façon concomitante et séquentielle à la RT chez les patients ayant un glioblastome multiforme (astrocytome de grade IV) nouvellement diagnostiqué et un bon état général et ce, selon les dosages et le calendrier d'administration suivants :
 - o pendant la phase concomitante à la RT (60 Gy en 30 fractions) :
 - 75 mg/m² une fois par jour, sept jours par semaines, pendant toute la durée de la RT (recommandation de grade A) ;
 - o pendant la phase séquentielle, débutant quatre semaines après la fin de la phase concomitante :
 - 150 mg/m² une fois par jour aux jours 1 à 5 d'un cycle de 28 jours pour un maximum de six cycles ;
 - à partir du deuxième cycle, la dose peut être augmentée à 200 mg/m² par jour s'il n'y a pas de toxicité hématologique ou autre effet indésirable significatif (recommandation de grade A).

Guideline for the treatment of newly diagnosed malignant glioma with temozolomide (Temodal[®])

SUMMARY

Brain tumors are relatively rare but frequently high grade and clinically aggressive. The treatment of primary brain tumors consists of surgery, radiotherapy, and chemotherapy, as well as supportive therapies such as anticonvulsants and corticosteroids. The median survival of patients with glioblastoma multiforme (Grade IV astrocytoma) is from nine to twelve months.

Temozolomide (TMZ) is a second-generation imidazotetrazinone given orally. It is available in Quebec in association with radiotherapy for first-line treatment of glioblastoma multiforme (Grade IV astrocytoma). It is also available at the time of failure or disease progression for the treatment of anaplastic astrocytoma (Grade III astrocytoma) and glioblastoma multiforme (Grade IV astrocytoma).

A review of the literature published between January 2000 and October 2005, inclusively, was conducted using *PubMed*. Only two randomized control trials (RCT) of TMZ for the treatment of newly diagnosed malignant gliomas were found, namely those of Stupp *et al.* (Phase III RCT, n = 573, Level I evidence) and of Athanassiou *et al.* (Phase II RCT, n = 110, Level II evidence). Both studies compared TMZ administered concomitantly with radiotherapy and as an adjuvant TMZ (RT + TMZ) to radiotherapy alone (RT). More than 90 % of patients in the study of Stupp *et al.* were found to have glioblastoma multiforme (Grade IV astrocytoma).

These studies showed the benefits of RT + TMZ versus RT alone in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme (Grade IV astrocytoma) in terms of relative risk of death, median overall survival, disease-free survival, and two-year disease-free survival. The toxicity of TMZ is acceptable. Based on available evidence, the *Comité de l'évolution des pratiques en oncologie* recommends the following for medically fit patients:

- TMZ administered concomitantly and sequentially with RT for the treatment of patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme (Grade IV astrocytoma) and good performance status according to the doses and schedule below:
 - o Concomitantly with RT (60 Gy in 30 fractions):
 - 75 mg/m² once daily, seven days per week, until the end of RT (Grade A recommendation)
 - o Sequentially, beginning four weeks after the end of concomitant administration:
 - 150 mg/m² once daily on days 1 to 5 of a 28 day cycle for a maximum of six cycles
 - Starting with the second cycle, the dose may be increased to 200 mg/m² daily if there is no evidence of haematological toxicity or other significant side effects (Grade A recommendation)

Guide d'utilisation du témozolomide (Temodal®) pour le traitement des gliomes malins nouvellement diagnostiqués

1. QUESTION CLINIQUE

Déterminer la place du témozolomide pour le traitement des gliomes malins nouvellement diagnostiqués.

2. INTRODUCTION

Les tumeurs cérébrales sont relativement rares mais sont fréquemment de haut grade et cliniquement agressives (1). Les astrocytomes de grades III (astrocytomes anaplasiques) et IV (glioblastomes multiformes) sont les types les plus fréquents de tumeurs cérébrales primaires (2). Les glioblastomes représentent près du quart (23 %) des tumeurs cérébrales primaires et plus de 50 % des gliomes (1, 2). L'incidence atteint son niveau le plus élevé chez les personnes de 45 à 55 ans et il y a une faible prédominance des tumeurs cérébrales chez les hommes (1, 2).

Les données disponibles au Québec sont regroupées sous la classification CIM-9 191, soit les tumeurs de l'encéphale. En 1998, 574 nouveaux cas (315 hommes et 259 femmes) ont été déclarés au Québec et 458 personnes (250 hommes et 208 femmes) en sont décédées (3). Les personnes de 19 ans et moins représentaient 44 nouveaux cas et 14 décès. La Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada estiment que 680 nouveaux cas de cancer de l'encéphale (360 hommes et 320 femmes) seront diagnostiqués au Québec en 2005 et que 500 personnes (280 hommes et 220 femmes) en décéderont (4).

Le traitement des tumeurs cérébrales primaires repose sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie ainsi que sur des thérapies de soutien, comme les anticonvulsivants et les corticostéroïdes (1, 2). La radiothérapie joue un rôle central dans le traitement des tumeurs cérébrales chez les adultes. Une dose de l'ordre de 60 Gy, administrée en 30 à 33 fractions, constitue le traitement standard des gliomes de haut grade. Une évidence radiologique de réponse à une irradiation de 60 Gy est observée chez près de 50 % des patients ayant un astrocytome anaplasique et chez 25 % de ceux ayant un glioblastome multiforme (astrocytome de grade IV) (1). Néanmoins, les résultats de la radiothérapie standard chez les patients ayant des gliomes malins sont modestes. Les patients ayant un glioblastome multiforme (astrocytome de grade IV) ont une survie médiane de neuf à 12 mois (1). Elle atteint trois ans chez ceux ayant un astrocytome anaplasique (1). Une méta-analyse de 12 études (n = 3004), publiée en 2002 par le *Glioma Meta-analysis Trialists Group*, a démontré un bénéfice modeste de survie associé à l'ajout de la chimiothérapie, à base de nitrosourée, à la radiothérapie standard (*hazard ratio* (HR) = 0,85 [0,78-0,91] ; p < 0,0001), soit une diminution relative de 15 % du risque de décès (5). Ce bénéfice correspondait à une augmentation absolue de 6 % de la survie à un an, soit de 40 % à 46 %, et à une augmentation de 5 % de la survie à deux ans, soit de 15 % à 20 %. L'augmentation de la survie médiane rapportée dans cette méta-analyse était de deux mois.

Les études réalisées au cours des 30 dernières années sur la chimiothérapie ont démontré des bénéfices limités pour le traitement des patients ayant des gliomes malins (1). Cependant, dans le *New England Journal of Medicine* du 10 mars 2005, Stupp *et al.* ont publié les résultats d'une étude randomisée de phase III comparant la radiothérapie seule à la radiothérapie administrée avec du témozolomide (TMZ) de façon concomitante puis séquentielle pour le traitement des glioblastomes multiformes (astrocytomes de grade IV) nouvellement diagnostiqués (6). Quelques semaines plus tard, dans l'édition du *Journal of Clinical Oncology* du 1^{er} avril, Athanassiou *et al.* ont publié les résultats d'une étude de phase II randomisée

évaluant l'efficacité et l'innocuité de ce même traitement (7). Compte tenu de la publication des résultats de ces études, le présent guide sur l'utilisation du TMZ pour le traitement des gliomes malins nouvellement diagnostiqués a été élaboré.

Le TMZ est un imidazotetrazinone de deuxième génération, administré par voie orale (8, 9). Tout comme la dacarbazine, le TMZ est métabolisé en 5-(3-méthyltriazen-1-yl)imidazole-4-carboximide (MTIC), un agent alkylant actif (9). Toutefois, contrairement à la dacarbazine, le TMZ n'est pas métabolisé via le cytochrome P450, limitant ainsi les interactions médicamenteuses (10). Dans des conditions physiologiques, le TMZ subit une conversion spontanée en MTIC. L'activation du TMZ ne nécessite donc pas de métabolisme hépatique (8, 9). Le TMZ a une excellente biodisponibilité et une bonne pénétration de la barrière hémato-encéphalique (8, 9). Jusqu'à récemment, le TMZ était inscrit à la *Liste des médicaments d'exception et des indications reconnues pour leur paiement* du régime public d'assurance médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec uniquement « pour le traitement des personnes atteintes d'un astrocytome anaplasique ou d'un glioblastome multiforme et présentant, après l'administration d'un traitement de première intention, une récurrence ou l'évolution de la maladie ». Depuis le 19 octobre 2005, une nouvelle indication a été ajoutée, soit : « pour le traitement de première intention des personnes atteintes d'un glioblastome multiforme, en association avec la radiothérapie » (11).

3. MÉTHODE

Une revue de la documentation scientifique publiée entre janvier 2000 et octobre 2005, inclusivement, a été effectuée avec l'outil de recherche *PubMed*. Les termes «MeSH» *glioblastoma*, *astrocytoma* et *glioma* ont été utilisés pour la recherche ainsi que les mots-clés *temozolomide* et *Temodal*. La recherche a été limitée aux recommandations pour la pratique clinique, aux méta-analyses et aux essais cliniques randomisés portant sur l'utilisation du TMZ en première intention. Les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : l'*American Society of Clinical Oncology*, le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), le *National Institute for Clinical Excellence*, la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA), *Cancer Care Ontario* (CCO) et la Fédération nationale française des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC). La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la littérature scientifique. Seules les publications en anglais ou en français ont été consultées. Les abrégés de communication n'ont pas été considérés.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'*European Society for Medical Oncology* ont servi de référence pour la rédaction des recommandations émises dans ce guide (Annexe I).

Un groupe d'experts a été constitué par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie pour analyser les données disponibles et établir un consensus. Le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie a révisé et adopté l'analyse et les recommandations du présent document. Le présent guide porte sur la valeur clinique du produit. Les considérations pharmaco-économiques n'ont pas été abordées.

4. RÉSULTATS

4.1. Résultats de la recherche de la documentation scientifique

Seulement deux études randomisées portant sur l'utilisation du TMZ pour le traitement des gliomes malins nouvellement diagnostiqués ont été répertoriées (6, 7). Un résumé de données probantes (12) et un guide de pratique (13) publiés par CCO ont été répertoriés. Seul le guide de pratique a été retenu puisqu'il est le plus récent et le plus complet des deux documents. Un protocole de chimiothérapie publié par BCCA (14) et un guide du NCCN sur les cancers du système nerveux central ont également été considérés (2). Des recommandations pour la pratique clinique publiées en 2003 par la FNCLCC ont été répertoriées mais ont été rejetées parce qu'il n'y avait pas de données probantes disponibles à l'époque sur l'utilisation du TMZ en première intention (15, 16).

4.2. Résultats de la revue des données probantes

4.2.1. Étude randomisée de phase III

L'étude randomisée multicentrique de phase III de Stupp *et al.* a comparé le TMZ administré de façon concomitante à la radiothérapie puis en adjuvant (RT + TMZ) par rapport à la radiothérapie seule (RT) chez 573 patients ayant un glioblastome nouvellement diagnostiqué avec confirmation histologique du diagnostic (données probantes de niveau I) (6). Il s'agissait d'un glioblastome multiforme (astrocytome de grade IV) chez 93 % des patients du groupe RT et 92 % de ceux du groupe RT + TMZ. La révision pathologique a confirmé un astrocytome anaplasique (astrocytome de grade III) chez seulement 4 % et 3 % des patients, respectivement. L'âge médian des patients était de 56 ans (entre 19 et 71 ans) et 84 % d'entre eux avaient subi une cytoréduction.

La RT était administrée à raison de 60 Gy en 30 fractions (2 Gy cinq jours par semaine pendant six semaines). Le TMZ était administré de façon concomitante à la RT (75 mg/m² par jour, sept jours par semaine, pour toute la durée de la RT). Après quatre semaines d'arrêt, l'administration de TMZ était poursuivie à raison de 150 mg/m² par jour pendant cinq jours pour le premier cycle de 28 jours puis 200 mg/m² par jour pendant cinq jours pour les cycles suivants, pour un maximum de six cycles. La durée médiane de la RT a été d'environ 42 jours dans les deux groupes et le nombre médian de cycles de TMZ reçus dans la phase séquentielle a été de trois. Le délai médian entre le diagnostic et le début des traitements a été de cinq semaines dans les deux groupes. Dans le groupe RT, 60 % des patients ont reçu le TMZ au moment de la récurrence.

Après un suivi médian de 28 mois, 84 % des patients étaient décédés. La survie globale médiane a été de 14,6 mois pour le groupe RT + TMZ et de 12,1 mois pour le groupe RT (Tableau 1). Une augmentation de la survie médiane de 2,5 mois a donc été observée. Une diminution statistiquement significative de 37 % du risque relatif de décès a été rapportée chez les patients traités avec RT + TMZ par rapport à ceux traités avec la RT. Le taux de survie globale à deux ans était de 26,5 % pour le groupe RT + TMZ et de 10,4 % pour le groupe RT. La survie médiane sans progression a été de 6,9 mois *versus* 5,0 mois en faveur du groupe RT + TMZ. Le taux de survie sans progression à deux ans a été plus élevé pour les patients du groupe RT + TMZ *versus* RT (10,7 % *versus* 1,5 %, respectivement).

Les sous-groupes de patients suivants ont bénéficié de l'ajout du TMZ : < 50 ans, ≥ 50 ans, hommes, femmes, ayant subi une résection complète ou partielle, utilisant ou non des corticostéroïdes, ayant un statut de performance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 0 ou 1. Seuls les patients ayant

subi seulement une biopsie ou ayant un statut de performance de l'OMS de 2 n'ont pas obtenu de bénéfice significatif lors de l'ajout du TMZ à la radiothérapie.

Plus d'effets indésirables hématologiques de grades 3 et 4 ont été rapportés dans le groupe RT + TMZ (16 %) que dans le groupe RT (0 %). Ils ont été plus fréquents pendant l'administration séquentielle de TMZ (150 à 200 mg/m² pendant cinq jours) que pendant l'administration concomitante (75 mg/m², sept jours par semaine), soit 14 % des patients *versus* 7 %. Il s'agissait principalement de thrombocytopénie et de neutropénie. Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents pendant la RT ont été une fatigue modérée à grave (26 % des patients du groupe RT et 33 % de ceux du groupe RT + TMZ) et des événements thromboemboliques (5 % et 12 % des patients, respectivement). Pour la période complète de l'étude, l'effet indésirable non hématologique le plus fréquemment observé a été la fatigue de grade 3 ou 4 (7 % des patients du groupe RT et 13 % de ceux du groupe RT + TMZ). Les nausées et les vomissements ont été bien contrôlés par la prise d'antiémétiques (métoclopramide ou un antagoniste de la 5-hydroxytryptamine₃). Seulement 1 % des patients du groupe RT et 2 % de ceux du groupe RT + TMZ ont eu des nausées et vomissements de grade 3 ou 4. Les patients du groupe RT + TMZ recevaient une prophylaxie pour le *Pneumocystis carinii* (pentamidine par inhalation ou triméthoprim-sulfaméthoxazole oral) pendant la phase concomitante du traitement.

Tableau 1. Résultats de l'étude randomisée de phase III de Stupp *et al.* (6)

Plan de l'étude	n	Risque relatif de décès	Survie globale médiane (mois)	Survie à deux ans (%)	Survie médiane sans progression (mois)	Survie à deux ans sans progression (%)
RT	286		12,1 [IC 11,2-13,0]	10,4 [IC 6,8-14,1]	5,0 [IC 4,2-5,5]	1,5 [IC 0,1-3,0]
<i>vs</i>						
RT + TMZ	287	0,63 [IC 0,52-0,75] p < 0,001	14,6 [IC 13,2-16,8]	26,5 [IC 21,2-31,7]	6,9 [IC 5,8-8,2]	10,7 [IC 7,0-14,3]

RT : radiothérapie ; TMZ : témozolomide ; n : nombre de patients.

4.2.2. Étude randomisée de phase II

Athanassiou *et al.* ont réalisé une étude randomisée de phase II évaluant l'efficacité et l'innocuité du traitement RT + TMZ par rapport à la RT chez 130 patients ayant un glioblastome multiforme (astrocytome de grade IV) nouvellement diagnostiqué (données probantes de niveau II) (7). Des 130 patients randomisés, 110 ont été admissibles à l'étude. La majorité des patients avait plus de 50 ans (82 %) et un score inférieur ou égal à 80 (60 %) selon l'échelle de performance de Karnofsky (*Karnofsky performance score*, KPS). Tous les patients avaient subi une intervention chirurgicale préalable au traitement RT ± TMZ, soit une biopsie (42 %), une résection incomplète (42 %) ou une résection complète (16 %).

La RT était administrée par irradiation crânienne à raison de 60 Gy en 30 fractions (2 Gy cinq jours par semaine pendant six semaines). Le TMZ était administré de façon concomitante à la RT (75 mg/m² par jour, sept jours par semaine, pour toute la durée de la RT). Quatre semaines après la fin de la RT, l'administration de TMZ recommençait et ce, à raison de 150 mg/m² par jour aux jours 1 à 5 et 15 à 19 d'un cycle de 28 jours, pendant six cycles. Le nombre moyen de cycles de TMZ administrés par patient a été de 4,2 et 61 % des patients ont complété les six cycles de TMZ prévus pendant la phase séquentielle. Le délai médian entre la fin de la RT et le début du TMZ adjuvant a été de 32 jours. Le délai médian entre le

diagnostic et le début des traitements a été de 35,6 jours dans le groupe RT + TMZ et de 34,4 jours dans le groupe RT. Au moment de l'évolution de la maladie, dix patients du groupe RT ont reçu du TMZ alors qu'aucun patient du groupe RT + TMZ n'a reçu de chimiothérapie de deuxième intention.

Le suivi médian a été de 11,2 mois (de 3,4 à 27,0 mois). La survie globale médiane a été de 7,7 mois pour les patients du groupe RT et de 13,4 mois pour ceux du groupe RT + TMZ, soit une augmentation de survie de 5,7 mois avec l'ajout du TMZ (Tableau 2). Le taux de survie globale a été plus élevé chez les patients du groupe RT + TMZ, et ce à six mois (80,2 % *versus* 58,3 %), à 12 mois (56,3 % *versus* 15,7 %) et à 18 mois (24,9 % *versus* 5,4 %). Il en est de même pour la survie sans progression à six mois (67,1 % *versus* 44,9 %), à 12 mois (36,6 % *versus* 7,7 %) et à 18 mois (10,1 % *versus* 0,0 %). La survie médiane sans progression a été plus longue dans le groupe RT + TMZ (10,8 mois *versus* 5,2 mois, $p = 0,0001$).

Dans une analyse de sous-groupes, l'administration de TMZ et un KPS supérieur à 80 se sont avérés être des facteurs pronostiques significatifs de la survie sans progression (TMZ : HR = 0,68 ; $p = 0,0008$; KPS : HR = 0,60 ; $p = 0,03$) et de la survie globale (TMZ : HR = 0,66 ; $p = 0,0003$; KPS : HR = 0,47 ; $p = 0,042$). La différence entre les deux groupes n'était pas significative chez les patients ayant un mauvais statut de performance (inférieur à 80). L'âge et le type d'intervention chirurgicale subie (biopsie, résection complète ou partielle) n'ont pas eu d'effet significatif. Une tendance a cependant été observée concernant l'âge (plus de 50 ans) et ce, pour la survie sans progression (HR = 1,75 ; $p = 0,0670$) et la survie globale (HR = 1,86 ; $p = 0,0580$).

L'administration de RT + TMZ a été bien tolérée. Pendant la phase concomitante, les effets indésirables de grades 3 et 4 observés ont été de la thrombocytopenie (5,2 %) et de la leucopénie (3,5 %). Un patient ayant une myélotoxicité de grades 3 et 4 a eu une infection grave et est décédé d'une septicémie. Pendant l'administration séquentielle du TMZ, des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés, soit de la thrombocytopenie (5 % des cycles) et de la leucopénie (2 % des cycles). Les toxicités non hématologiques observées étaient rares et légères. Les nausées et vomissements de grades 3 et 4 ont été bien contrôlés par la prise d'antiémétiques (non détaillée dans l'article). L'administration de corticostéroïdes et d'anticonvulsivants était permise.

Tableau 2. Résultats de l'étude randomisée de phase II d'Athanassiou *et al.* (7)

Plan de l'étude	n	Survie globale médiane (mois)	Survie à 18 mois (%)	Survie médiane sans progression (mois)	Survie à 18 mois sans progression (%)
RT	57*	7,7 [IC 5,3-9,2]	5,4 [IC 1,5-19,6]	5,2 [IC 3,9-7,4]	0,0
<i>vs</i>					
RT + TMZ	53	13,4 [IC 9,5-17,1] $p < 0,0001$	24,9 [IC 14,7-42,1]	10,8 [IC 8,1-14,7] $p < 0,0001$	10,1 [IC 3,7-27,7]

* Au total, 130 patients ont été randomisés, mais 110 étaient admissibles.
RT : radiothérapie ; TMZ : témozolomide ; n : nombre de patients.

4.3. Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique

4.3.1. *Cancer Care Ontario*

Dans un guide de pratique publié en juin 2004, CCO recommande l'utilisation de TMZ de façon concomitante à la radiothérapie et en adjuvant à la suite de la radiothérapie chez tous les patients ayant un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué dont l'état de santé permet l'administration de la radiothérapie (13). Selon CCO, le TMZ devrait être considéré pour le traitement des patients ayant des gliomes malins.

4.3.2. *British Columbia Cancer Agency*

BCCA reconnaît l'utilisation de TMZ concomitante et séquentielle chez les patients de moins de 70 ans ayant un gliome malin nouvellement diagnostiqué (glioblastome multiforme, astrocytome anaplasique, oligodendrogliome malin 1p intact et oligoastrocytome) et un KPS supérieur ou égal à 70 ou un statut de performance de l'OMS de 0 ou 1 (14). Les patients ayant un niveau de créatinine de plus de 1,5 fois la normale, un niveau d'AST de plus de trois fois la normale, les femmes enceintes ou allaitant sont considérées inadmissibles au traitement. Pendant la phase concomitante à la radiothérapie, le TMZ doit être administré à 75 mg/m² quotidiennement, une heure avant le début de la radiothérapie et en avant-midi les jours sans radiothérapie et ce, pendant six semaines. Le traitement séquentiel doit commencer quatre semaines après la fin de la radiothérapie et être administré à raison de 150 mg/m² une fois par jour aux jours 1 à 5 d'un cycle de 28 jours et ce, pendant six cycles. La dose de TMZ peut être augmentée à 200 mg/m² par jour s'il n'y a pas de toxicité hématologique ou autre effet indésirable significatif.

4.3.3. *National Comprehensive Cancer Network*

Un guide du NCCN portant sur les cancers du système nerveux central a été publié en avril 2005 (2). Pour les patients de moins de 70 ans, ayant un glioblastome multiforme et un bon statut de performance, l'utilisation de TMZ est considérée appropriée de façon concomitante et séquentielle à la radiothérapie comme traitement de première intention.

5. DISCUSSION

Depuis plus de 30 ans, les études portant sur l'administration de chimiothérapie avant la RT ou en association avec celle-ci pour le traitement des gliomes malins n'ont eu qu'un succès limité (6). Les récentes études de Stupp *et al.* et d'Athanassiou *et al.* ont démontré l'efficacité clinique du TMZ en association avec la RT pour le traitement des glioblastomes multiformes (astrocytomes de grade IV) nouvellement diagnostiqués (6, 7). En effet, des bénéfices ont été observés en termes de survie sans progression et de survie globale. Stupp *et al.* ont rapporté une diminution de 37 % du risque relatif de décès lorsque le TMZ était utilisé en association avec la RT (6). La survie à deux ans a été de 26,5 % dans le groupe RT + TMZ de l'étude de Stupp *et al.*, alors que la survie à 18 mois a été de 24,9 % dans le groupe RT + TMZ de l'étude d'Athanassiou *et al.* (6, 7). Les résultats se comparent favorablement à ceux rapportés par le *Glioma Meta-analysis Trialists Group* dans la méta-analyse portant sur les traitements de chimiothérapie des gliomes malins, publiée en 2002, qui faisait état d'une survie à deux ans de 20 % (5).

Stupp *et al.* et Athanassiou *et al.* ont utilisé un dosage standard de RT de 60 Gy en 30 fractions, mais des calendriers différents d'administration du TMZ (6, 7). Dans les deux études, l'administration de TMZ a été bien tolérée par les patients. Les effets indésirables de grades 3 et 4 étaient rares et étaient surtout hématologiques. Les calendriers d'administration utilisés dans ces deux études n'ont pas été comparés l'un à l'autre dans le cadre d'une étude randomisée. Dans ce contexte, celui de Stupp *et al.* doit être privilégié puisqu'il a été évalué dans le cadre d'une étude randomisée de phase III (données probantes de niveau I). Néanmoins, celui d'Athanassiou *et al.* pourrait être acceptable (données probantes de niveau II).

Des analyses de sous-groupes des ces deux études suggèrent que le traitement avec RT + TMZ ne serait pas efficace chez certains sous-groupes de patients, établis sur la base du statut de performance (6, 7). En effet, Stupp *et al.* n'ont pas démontré de bénéfice de l'ajout de TMZ à la radiothérapie chez les patients ayant un statut de performance de l'OMS de 2 et Athanassiou *et al.*, chez les patients ayant un KPS inférieur ou égal à 80. Cependant, ces résultats, bien qu'intéressants pour les cliniciens, n'ont pas la puissance pour justifier de limiter l'utilisation de RT + TMZ en fonction de ces observations. Dans l'étude de Stupp *et al.*, les patients ayant un statut de performance de l'OMS de 2 ou moins étaient admis (6). Ce critère d'admissibilité semble préférable. Un KPS de 70 ou plus serait donc acceptable.

Les résultats de ces deux études justifient que le TMZ soit administré comme traitement de première intention des glioblastomes multiformes (astrocytomes de grade IV) (6, 7). Les recommandations pour la pratique clinique répertoriées, soit celles de CCO, de BCCA et du NCCN, abondent en ce sens (2, 13, 14). Le TMZ est disponible au Québec comme médicament d'exception « pour le traitement des personnes atteintes d'un astrocytome anaplasique ou d'un glioblastome multiforme et présentant, après l'administration d'un traitement de première intention, une récurrence ou l'évolution de la maladie » et « pour le traitement de première intention des personnes atteintes d'un glioblastome multiforme, en association avec la radiothérapie » (11).

6. CONCLUSION

Les études portant sur l'utilisation précoce du TMZ en association avec la RT pour le traitement des glioblastomes multiformes (astrocytomes de grade IV) ont démontré des bénéfices par rapport à la RT seule quant au risque relatif de décès, à la survie médiane globale, à la survie sans maladie et à la survie à deux ans sans maladie. La toxicité induite par le TMZ demeure acceptable.

7. RECOMMANDATIONS

Sur la base des données probantes disponibles, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie recommande, chez les patients qui peuvent tolérer le traitement :

- 1) que le TMZ soit administré de façon concomitante et séquentielle à la RT chez les patients ayant un glioblastome multiforme (astrocytome de grade IV) nouvellement diagnostiqué et un bon état général et ce, selon les dosages et le calendrier d'administration suivants :
 - pendant la phase concomitante à la RT (60 Gy en 30 fractions) :
 - 75 mg/m² une fois par jour, sept jours par semaines, pendant toute la durée de la RT (recommandation de grade A) ;
 - pendant la phase séquentielle, débutant quatre semaines après la fin de la phase concomitante :
 - 150 mg/m² une fois par jour aux jours 1 à 5 d'un cycle de 28 jours pour un maximum de six cycles ;
 - à partir du deuxième cycle, la dose peut être augmentée à 200 mg/m² par jour s'il n'y a pas de toxicité hématologique ou autre effet indésirable significatif (recommandation de grade A).

8. RÉFÉRENCES

1. DeAngelis LM, Loeffler JS, Mamelak AN. Chapter 26: Primary and metastatic brain tumors. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, eds. *Cancer Management: A multidisciplinary approach*. 9th Edition., 2005:615-37.
2. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers - v.1.2005. www.nccn.org, consulté en ligne le 21 juillet 2005.
3. Beaupré M. Surveillance du cancer au Québec: nouveaux cas déclarés au Fichier des tumeurs et mortalité par cancer de 1992 à 1998. *Ministère de la Santé et des Services sociaux* 2002:192 p.
4. Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2005. *Toronto, Canada, 2005*.
5. Stewart LA, for the Glioma Meta-analysis Trialists Group. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002;359(9311):1011-8.
6. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-96.
7. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevaidis M, Verigos C, Misailidou D, et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2372-7.
8. Avgeropoulos NG, Batchelor TT. New treatment strategies for malignant gliomas. *Oncologist* 1999;4(3):209-24.
9. Friedman HS, Kerby T, Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2000;6(7):2585-97.
10. British Columbia Cancer Agency. Drug Index (Professional) - Temozolomide. www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/Temozolomide.htm, consulté en ligne le 2 novembre 2005.
11. <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/comm/2005/com067-5.pdf>. consulté en ligne le 21 octobre 2005.
12. Cairncross G, Perry J, and members of the Neuro-oncology Disease Site Group. Evidence Summary Report # 9-5. Use of Temozolomide in the Treatment of Newly Diagnosed or Recurrent Malignant Glioma. *Cancer Care Ontario* 2004:14 p.
13. Perry J, Zuraw L, and members of the Neuro-oncology Disease Site Group. Practice Guideline Report # 9-2. Adjuvant Systemic Chemotherapy, Following Surgery and External Beam Radiotherapy, for Adults with Newly Diagnosed Malignant Glioma. *Cancer Care Ontario* 2004:15 p.
14. British Columbia Cancer Agency Neuro-oncology Tumor Group. BCCA Protocol Summary for Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Malignant Gliomas. www.bccancer.bc.ca, 2005, consulté en ligne le 20 juillet 2005.
15. Frappaz D, Chinot O, Bataillard A, Ben Hassel M, Capelle L, Chanalet S, et al. [Standards, Options and Recommendations 2002 for the management of adult patients with intracranial gliomas (summary report)]. *Bull Cancer* 2003;90(10):873-86.

16. Frappaz D, Chinot O, Bataillard A, Ben Hassel M, Capelle L, Chanalet S, et al. Summary version of the Standards, Options and Recommendations for the management of adult patients with intracranial glioma (2002). *Br J Cancer* 2003;89 Suppl 1:S73-83.

9. ANNEXE I. Niveaux de données probantes et échelle de recommandations

Niveaux de données probantes*

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non-randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations*

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

*Adapté de : Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A et Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest 1992; 102 (4 Suppl): 305S-311S.

10. ANNEXE II

10.1. Rédaction

D^r Karl Bélanger, hématologue et oncologue médical
M. Martin Coulombe, M.Sc., M.A.P., responsable méthodologique
M^{me} Suzanne Goyette, pharmacienne
D^r Claude Shields, hématologue et oncologue médical
D^r Luis Souhami, radio-oncologue

10.2. Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

D^r Normand Blais, hématologue et oncologue médical
M. Alain Bureau, pharmacien
M. Martin Coulombe, M.Sc, M.A.P., responsable méthodologique, coordonnateur
D^r Félix Couture, hématologue et oncologue médical, président
D^r Normand Gervais, chirurgien
M^{me} Mélanie Kavanagh, Ph.D., responsable méthodologique
M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical
M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Programme de gestion thérapeutique des médicaments
M. Jean Morin, pharmacien
D^r Jean-François Ouellet, chirurgien
M^{me} Mireille Poirier, pharmacienne
D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical
D^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue
D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical
M^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne
D^r François Vincent, radio-oncologue

11. ANNEXE III

11.1. Dégagement de responsabilité

Ce document a été préparé avec soin. Cependant, toute personne désirant le consulter ou utiliser l'information fournie doit faire preuve de jugement dans l'application clinique des données ou recourir à une personne qualifiée au besoin. Ce guide ne constitue pas les orientations du ministère de la Santé et des Services sociaux. Il représente l'opinion des membres et collaborateurs du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie, appuyée sur les données probantes. Son contenu n'engage que ses auteurs.

11.2. Ce guide s'adresse à :

Tous les médecins (hématologues, oncologues médicaux, radio-oncologues et neurochirurgiens) et pharmaciens intéressés par le traitement des tumeurs cérébrales.

11.3. Conflits d'intérêts

Le Dr Karl Bélanger était co-investigateur de l'étude de Stupp *et al.* Il n'en a tiré aucun bénéfice financier. Aucun autre conflit d'intérêt n'a été déclaré.

11.4. Financement

La production de ce guide a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.