MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr GEMZAR®

Chlorhydrate de gemcitabine pour injection

200 mg ou 1 g de gemcitabine par fiole

Agent antinéoplasique

© Eli Lilly Canada
3650 Danforth Ave.
Toronto, Ontario
M1N 2E8
1 888 545-5972
www.lilly.ca

Date de révision :
Le 2 février 2006

Numéro de contrôle de la présentation : 102949

®GEMZAR est une marque déposée d'Eli Lilly and Company.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 21
SURDOSAGE 25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 25
CONSERVATION ET STABILITÉ 27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 27

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 28
ESSAIS CLINIQUES 29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 40
TOXICOLOGIE 41
RÉFÉRENCES 46

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 51

GEMZAR®

Chlorhydrate de gemcitabine pour injection
200 mg ou 1 g de gemcitabine par fiole

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants*
Intraveineuse	200 mg et 1 g par fiole	Mannitol et acétate de sodium

* Pour la liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

GEMZAR est indiqué :

- pour le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas au stade local avancé (stade II ou III non résécable) ou métastatique (stade IV) en vue d'obtenir une réponse clinique (un critère composite de l'amélioration clinique);
- seul ou en association avec le cisplatine pour le traitement des patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) au stade local avancé ou métastatique;
- en association avec le cisplatine pour le traitement des patients atteints d'un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (stade local avancé ou métastatique).
- en association avec le paclitaxel pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein non résécable, métastatique ou localement récurrent, qui présentent une bonne capacité fonctionnelle et qui ont rechuté après une chimiothérapie adjuvante contenant une anthracycline.

GEMZAR doit être administré uniquement sous la surveillance d'un professionnel de la santé qualifié, expérimenté dans les chimiothérapies et la prise en charge des patients cancéreux. Une prise en charge appropriée du traitement et des complications n'est possible que si des installations adéquates pour le diagnostic et le traitement sont faciles d'accès.

Gériatrie (> 65 ans)
Les patients de plus de 65 ans ont bien toléré GEMZAR. Même si l'âge influe sur la clairance (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), il n'existe aucune preuve que d'autres ajustements posologiques (c.-à-d. autres que ceux déjà recommandés dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) soient nécessaires chez les patients de plus de 65 ans.

Pédiatrie (< 17 ans)
L'innocuité et l'efficacité du médicament chez l'enfant n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

GEMZAR est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité au médicament, à l'un des ingrédients du produit ou à un composant du contenant. Pour la liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- GEMZAR est un médicament cytotoxique et ne doit être administré que par des médecins expérimentés dans les chimiothérapies. Les patients doivent être informés des risques du traitement par GEMZAR.
- On a démontré que la prolongation de la perfusion au-delà de 60 minutes et l'administration du médicament plus d'une fois par semaine augmentaient la toxicité (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PARTIE II – ESSAIS CLINIQUES).
- Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on administre GEMZAR aux patients dont le potentiel de leucopoïèse médullaire peut avoir été altéré par une radiothérapie ou une chimiothérapie antérieures, ou dont la fonction médullaire est en voie de rétablissement à la suite d'une chimiothérapie.
- GEMZAR peut causer une myélosuppression osseuse prenant la forme d'une leucopénie, d'une thrombocytopénie ou d'une anémie. Il y a lieu d'effectuer une numération des granulocytes et des plaquettes avant chaque dose. Il faut diminuer la posologie, omettre la dose ou interrompre le traitement dès les premiers signes d'une myélosuppression anormale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Il faut faire régulièrement un examen physique et des bilans rénal et hépatique pour pouvoir détecter une toxicité non hématologique. On peut réduire ou retarder des doses en fonction du degré de toxicité.
- L'administration de GEMZAR à des patients ayant un dysfonctionnement hépatique à cause de métastases hépatiques ou ayant des antécédents d'hépatite, d'alcoolisme ou de cirrhose risque d'entraîner une exacerbation de l'insuffisance hépatique sous-jacente (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Un essoufflement aigu peut survenir en association avec l'administration de GEMZAR (voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Cette préparation est réservée à l'administration intraveineuse.

Généralités

Le médecin qui envisage une chimiothérapie au moyen de GEMZAR doit toujours évaluer la nécessité et l'utilité du médicament par rapport aux risques d'effets indésirables. En cas d'effets indésirables graves, il y a lieu de diminuer la posologie du médicament, d'omettre la dose ou

d'interrompre le traitement et d'appliquer les mesures correctrices appropriées selon le jugement clinique du médecin (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La plupart des effets indésirables liés au traitement par GEMZAR sont réversibles (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Cardio-vasculaire
Une insuffisance cardiaque a été rapportée dans des cas très rares (< 0,01 %). Des arythmies, principalement de nature supraventriculaire, ont été signalées, ce qui révèle la possibilité d'effets cardio-vasculaires (voir EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques et Effets indésirables du médicament enregistrés dans le cadre du programme de pharmacovigilance).

Carcinogenèse et mutagenèse
L'information disponible repose sur les études précliniques (voir TOXICOLOGIE).

Fièvre et symptômes pseudo-grippaux
GEMZAR peut causer de la fièvre, accompagnée ou non de symptômes pseudo-grippaux, en l'absence d'infection clinique (voir EFFETS INDÉSIRABLES). L'administration d'acétaminophène peut apporter un soulagement symptomatique.

Hématologique
GEMZAR peut causer une myélosuppression osseuse prenant la forme d'une leucopénie, d'une thrombocytopénie ou d'une anémie. Il y a lieu d'effectuer une numération globulaire avant chaque dose (voir les directives de modification posologique sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hépatique
De très rares cas d'hépatotoxicité grave, y compris d'insuffisance hépatique et de décès, ont été signalés très rarement chez des patients recevant GEMZAR seul ou en association avec d'autres médicaments susceptibles d'être hépatotoxiques. Une relation causale entre GEMZAR et une hépatotoxicité grave, comme l'insuffisance hépatique et le décès, n'a pas été établie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières, et EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques et Effets indésirables du médicament enregistrés dans le cadre du programme de pharmacovigilance).

Effet radiosensibilisant
Au cours d'un unique essai dans lequel on a administré GEMZAR, à raison de 1 000 mg/m^2 une fois par semaine pendant des périodes allant jusqu'à 6 semaines consécutives, à des patients atteints de CPNPC qui subissaient simultanément une radiothérapie thoracique, on a observé une toxicité importante sous forme de mucosites graves et susceptibles de menacer le pronostic vital, soit surtout des œsophagites et des pneumonites, en particulier chez les patients recevant une radiothérapie à forte dose [volume d'irradiation médian de 4 795 cm^3] (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES pour plus de renseignements). Le schéma optimal permettant l'administration sûre de GEMZAR conjointement avec une radiothérapie administrée aux doses thérapeutiques n'a pas encore été déterminé.

Rénal
Des cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU) confirmés sur le plan histologique ont été signalés chez des patients traités par GEMZAR. De rares cas d'insuffisance rénale menant au décès ou nécessitant une dialyse malgré l'arrêt du traitement ont été rapportés. La majorité des cas d'insuffisance rénale menant au décès étaient dus au SHU (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières, et EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques et Effets indésirables du médicament enregistrés dans le cadre du programme de pharmacovigilance).

Le traitement par GEMZAR doit être interrompu dès les premiers signes d'anémie hémolytique micro-angiopathique, comme une chute rapide du taux d'hémoglobine accompagnée d'une thrombocytopénie, d'une élévation de la bilirubinémie, de la créatininémie, de l'azote uréique du sang ou de la LDH. L'insuffisance rénale pourrait ne pas être réversible même après l'arrêt du traitement, et la dialyse pourrait s'imposer.

Respiratoire
Un essoufflement aigu peut survenir en association avec l'administration de GEMZAR. Les bronchodilatateurs, les corticostéroïdes ou l'oxygène procurent un soulagement symptomatique.

Des effets pulmonaires parfois graves (tels qu'un œdème pulmonaire, une pneumonie interstitielle ou le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte [SDRA]) ont été rapportés dans de rares cas (< 0,1 %) en association avec le traitement par GEMZAR. La cause de ces effets est inconnue. Si de tels effets apparaissent, le patient doit cesser son traitement par GEMZAR et ne plus y être exposé. Voir EFFETS INDÉSIRABLES : Pulmonaire, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Peau
L'administration de GEMZAR a été associée à un rash (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Des corticostéroïdes topiques peuvent procurer un soulagement symptomatique.

Des effets cutanés graves, y compris la desquamation et des éruptions cutanées bulleuses associées, par exemple, à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ou au syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalés dans de très rares cas (< 0,01 %).

Vasculaire
De très rares cas (< 0,01 %) de signes cliniques d'angéite périphérique et de gangrène ont été rapportés en association avec le traitement par GEMZAR.

Populations particulières
Sexe : La clairance de GEMZAR varie en fonction du sexe (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Il n'existe aucune preuve, cependant, que d'autres ajustements posologiques (c.-à-d. autres que ceux déjà recommandés dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) soient nécessaires chez la femme.

Insuffisance rénale ou hépatique : GEMZAR doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, puisque les données des études cliniques ne permettent

pas de faire des recommandations posologiques précises pour ces patients. Toutes les études sur le traitement d'association avec GEMZAR et le cisplatine ont été effectuées chez des patients ayant une clairance de la créatinine ≥ 60 mL/minute.

L'administration de GEMZAR à des patients ayant un dysfonctionnement hépatique à cause de métastases hépatiques ou ayant des antécédents d'hépatite, d'alcoolisme ou de cirrhose risque d'entraîner une exacerbation de l'insuffisance hépatique sous-jacente (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Femmes enceintes : L'administration de GEMZAR aux femmes enceintes doit être évitée à cause des risques possibles pour le fœtus. Des études animales expérimentales ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction, comme des anomalies congénitales ou d'autres effets sur le développement de l'embryon ou du fœtus, l'évolution de la gestation ou le développement péri- ou postnatal.

Femmes qui allaitent : L'administration de GEMZAR aux femmes qui allaitent doit être évitée à cause des risques pour le nourrisson.

Pédiatrie (< 17 ans) : L'innocuité et l'efficacité du médicament chez l'enfant n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans) : Les patients de plus de 65 ans ont bien toléré GEMZAR. Même si l'âge influe sur la clairance (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), il n'existe aucune preuve que d'autres ajustements posologiques (c.-à-d. autres que ceux recommandés dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) soient nécessaires chez les patients de plus de 65 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés des essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et calculer les taux approximatifs.

GEMZAR (chlorhydrate de gemcitabine) a été employé seul ou en association avec d'autres médicaments cytotoxiques.

Monothérapie : Les données dans le tableau 1 sont basées sur 22 essais cliniques (N = 979) où GEMZAR a été administré en monothérapie une fois par semaine en perfusion de 30 minutes pour le traitement d'une grande variété de tumeurs malignes; les doses initiales variaient de 800 à 1 250 mg/m^2. Seuls 10,4 % (102) des 979 patients ont dû interrompre le traitement en raison d'un effet indésirable, peu en importe la cause. La fréquence des effets toxiques de grade 3 ou 4 selon l'OMS sur les paramètres autres que les valeurs biologiques a été inférieure à 1 % pour tous les

paramètres, sauf les nausées et les vomissements, la toxicité pulmonaire, l'infection et la douleur.

Tous les effets toxiques sur les valeurs biologiques observés chez un total de 979 patients et classés selon les critères de l'OMS sont énumérés au tableau 1, quelle qu'en soit la cause. Quant aux effets toxiques sur les paramètres autres que les valeurs biologiques dont le degré de gravité répondait aux critères de l'OMS, les données à notre disposition concernent 565 patients et figurent au tableau 1 (lorsque les effets toxiques s'observaient dans ≥ 5 % des cas) ou sont discutées ci-dessous. L'œdème, l'extravasation et les symptômes pseudo-grippaux ont été considérés, peu en importe la cause, comme signes et symptômes liés au traitement (TESS[1]; N = 979).

On présente également les données (tableau 1) relatives au sous-groupe de patients (N = 360) atteints de cancer pulmonaire non à petites cellules qui ont été traités au cours de 4 études cliniques (2 études concernant la toxicité sur les valeurs biologiques selon les critères de l'OMS; 2 études concernant la toxicité sur les paramètres autres que les valeurs biologiques selon l'OMS) et au sous-groupe de patients (N = 159) atteints de cancer du pancréas qui ont été traités au cours de 5 études cliniques (toxicité sur les valeurs biologiques et autres que biologiques selon l'OMS). La fréquence de tous les grades de toxicité était en général semblable dans la base de données sur l'innocuité globale et les sous-groupes de patients atteints de cancer pulmonaire non à petites cellules et de cancer du pancréas.

[1] TESS : Une réaction était jugée liée au traitement si elle se manifestait pour la première fois pendant le traitement ou si elle s'aggravait par rapport aux valeurs initiales. Il importe de souligner que même si une réaction indésirable était signalée pendant le traitement, elle n'était pas nécessairement causée par le traitement.

Tableau 1 : Grades de toxicité survenant à une fréquence ≥ 5 % chez des patients traités par GEMZAR, selon l'OMS

Les grades selon l'OMS (fréquence en %) sont arrondis au nombre entier le plus près										
	Tous les patients			**Patients ayant un cancer pulmonaire non à petites cellules**			**Patients ayant un cancer du pancréas**			**Abandons (%)**
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les patients
DONNÉES DE LABORATOIRE	**(N = 979)**			**(N = 360)**			**(N = 244)**			**(N = 979)**
Hématologiques										
Anémie	68	7	1	65	5	<1	73	8	3	<1
Neutropénie	63	19	6	61	20	5	61	17	7	
Leucopénie	62	9	<1	55	7	<1	63	8	1	<1
Thrombocytopénie	24	4	1	16	1	1	36	7	<1	<1
Hépatiques										
ALT	68	8	2	70	9	3	72	10	1	<1
AST	67	7	2	67	5	1	78	12	5	
Phosphatase alcaline	55	7	2	48	2	0	77	16	4	
Bilirubine	13	2	<1	8	<1	<1	26	6	3	
Rénales										
Protéinurie	36	<1	0	52	<1	0	15	<1	0	
Hématurie	31	<1	0	43	2	0	14	0	0	
Azote uréique du sang	16	0	0	16	0	0	15	0	0	<1
Créatinine	7	<1	0	6	<1	0	6	0	0	
AUTRES DONNÉES	**(N = 565)**			**(N = 243)**			**(N = 159)**			**(N = 979)**
Troubles gastro-intestinaux										
Nausées et vomissements	64	17	1	69	19	<1	62	12	2	<1
Diarrhée	12	<1	0	6	<1	0	24	2	0	0
Constipation	8	<1	0	7	<1	0	13	2	0	0
Stomatite	8	<1	0	7	<1	0	10	0	0	<1
Troubles généraux et réactions au point d'administration										
Fièvre	37	<1	0	46	<1	0	28	<1	0	<1
Douleur	16	1	0	16	1	0	12	2	0	<1
Infections										
Infection	9	1	<1	10	0	0	8	1	0	<1
Troubles du système nerveux										
État de conscience/ somnolence	9	<1	0	6	0	0	10	3	0	<1
Troubles respiratoires										
Dyspnée	8	1	<1	8	2	0	6	0	0	<1
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés										
Rash	25	<1	0	30	0	0	22	0	0	<1
Alopécie	14	<1	0	14	<1	0	14	0	0	0

Grades basés sur les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

Alopécie
La perte de cheveux (alopécie), habituellement minime, a été signalée, quel que soit le grade selon l'OMS, chez 13,7 % des patients seulement. Aucune toxicité de grade 4 (alopécie non réversible) n'a été observée, et seuls 0,4 % des patients se sont plaints d'une toxicité de grade 3 (alopécie complète, mais réversible).

Toxicité cardiaque
Moins de 2 % des patients ont abandonné le traitement par GEMZAR en raison de réactions cardio-vasculaires comme un infarctus du myocarde, des arythmies, une douleur thoracique, une insuffisance cardiaque, un oedème pulmonaire et de l'hypertension. Un grand nombre de ces patients avaient des antécédents de maladie cardio-vasculaire.

Toxicité cutanée
On a observé un rash chez 24,8 % des patients; il était habituellement léger, ne constituait pas un facteur limitant la dose et répondait à un traitement local (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Le rash typique était une éruption prurigineuse maculopapuleuse finement granulaire ou maculaire, de gravité légère à modérée intéressant le tronc et les extrémités.

Œdème
L'apparition d'œdème, quelle qu'en soit la cause, est considérée comme liée au traitement (TESS). On a fait état d'œdème (13 %), d'œdème périphérique (20 %) et d'œdème facial (< 1 %). Dans l'ensemble, l'œdème était habituellement léger ou modéré et réversible. Moins de 1 % des patients (N = 979) ont abandonné le traitement en raison d'œdème.

Extravasation
GEMZAR est bien toléré pendant la perfusion, et seuls quelques cas (4 %) de réaction au point d'injection ont été signalés. GEMZAR ne semble pas être vésicant (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucun cas de nécrose au point d'injection n'a été signalé.

Fièvre et infection
De la fièvre, quelle qu'en soit la gravité, a été signalée chez 37,3 % des patients. La fièvre, habituellement légère et maîtrisable sur le plan clinique, s'accompagnait souvent d'autres symptômes pseudo-grippaux. Moins de 1 % des patients ont abandonné le traitement en raison de la fièvre. Le taux d'incidence de la fièvre contraste avec celui de l'infection (8,7 %) et indique que GEMZAR peut causer de la fièvre en l'absence d'infection clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Symptômes pseudo-grippaux
Un «syndrome grippal», toutes causes confondues (TESS), a été signalé chez 18,9 % des patients (N = 979). La céphalée, l'anorexie, la fièvre, les frissons, la myalgie et l'asthénie étaient les symptômes individuels les plus fréquents. La toux, la rhinite, le malaise, la transpiration et l'insomnie étaient aussi des symptômes courants. Moins de 1 % des patients ont interrompu le traitement en raison de symptômes pseudo-grippaux.

Gastro-intestinal
Des nausées et vomissements légers ou modérés (toxicité de grades 1 et 2 selon l'OMS) ont été signalés chez 64 % des patients. Une toxicité de grade 3 selon l'OMS, définie comme des

vomissements nécessitant un traitement, a été signalée chez 17,1 % des patients. Tous les patients qui recevaient des antiémétiques prophylactiques étaient automatiquement classés parmi ceux qui subissaient une toxicité de grade ≥ 3 selon l'OMS, même s'ils ne présentaient que de légères nausées. La diarrhée et la stomatite, habituellement légères, sont survenues chez moins de 13 % des patients. La constipation, légère dans la majorité des cas (grade 1 selon l'OMS), a été signalée chez 7,8 % des patients.

Hématologique

La myélosuppression est le principal effet toxique de GEMZAR limitant la dose; elle est habituellement de brève durée, réversible et non cumulative dans le temps. Moins de 1 % des patients ont abandonné le traitement en raison d'anémie, de leucopénie ou de thrombocytopénie. Des transfusions d'hématies ont été requises chez 19 % des patients, et des transfusions de plaquettes, chez moins de 1 % des patients. L'incidence d'infection grave (toxicité de grade 3 selon l'OMS) n'était que de 1,1 %, et on a observé un seul cas d'infection répondant aux critères de toxicité de grade 4.

Hépatique

L'administration de GEMZAR s'est accompagnée de hausses transitoires des transaminases sériques (surtout de grades 1 et 2 selon l'OMS) chez approximativement les deux tiers des patients, mais il n'y avait aucune preuve d'une augmentation de la toxicité hépatique lorsque s'accroissaient la durée du traitement ou la dose cumulative totale de GEMZAR.

Neurotoxicité

De la neurotoxicité périphérique[2] de grade 1 ou 2 selon l'OMS a été signalée chez 3,3 % des patients. Aucun patient ne s'est plaint de toxicité de grade 3 ou 4 selon l'OMS.

Les effets toxiques sur l'état de conscience étaient habituellement légers ou modérés (grade 1 ou 2 selon l'OMS); de la somnolence a été signalée chez 4,6 % des patients.

Pulmonaire et allergique

GEMZAR ne doit pas être administré aux patients ayant une hypersensibilité connue à ce produit. Un cas de réaction anaphylactoïde a été signalé.

L'administration de GEMZAR a été associée en de rares occasions à de l'essoufflement (dyspnée; voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La dyspnée répondant aux critères de toxicité de l'OMS (tableau 1) a été signalée chez 8 % des patients, et la dyspnée grave (grades 3 et 4 selon l'OMS), chez 1,4 % des patients.

~~De~~La dyspnée, toutes causes confondues (TESS), a été signalée chez 23 % des patients, et ~~de~~ la dyspnée grave, chez 3 % des patients. Il y a lieu de souligner que dans ces deux analyses, la dyspnée peut avoir été causée par une maladie sous-jacente comme un cancer du poumon (40 % de la population à l'étude) ou des manifestations pulmonaires d'autres affections malignes. La dyspnée était accompagnée, à l'occasion, de bronchospasme (< 1 % des patients).

[2] La neurotoxicité périphérique de grade 1 selon l'OMS est définie comme une paresthésie ou une diminution des réflexes tendineux, voire les deux à la fois, tandis que la toxicité de grade 2 selon l'OMS est définie comme une paresthésie grave ou une légère faiblesse, voire les deux à la fois.

Rénal

Les cas légers de protéinurie et d'hématurie étaient courants. Des observations cliniques compatibles avec le syndrome hémolytique et urémique (SHU) ont été signalées chez 6 des 2 429 patients (0,25 %) traités par GEMZAR pendant les essais cliniques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'insuffisance rénale associée au SHU pourrait ne pas être réversible, même après l'arrêt du traitement, et la dialyse pourrait s'imposer.

Usage en association avec le cisplatine pour le traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules : Cette section porte sur les effets indésirables dont la fréquence ou la gravité ont été augmentées lors de l'adjonction du cisplatine à GEMZAR. L'administration de GEMZAR en association avec du cisplatine a été comparée à l'usage du cisplatine seul au cours d'un essai randomisé, et les données sur l'innocuité ont été recueillies selon les critères de toxicité courants formulés par le *National Cancer Institute* (*NCI Common Toxicity Criteria* [CTC]). Dans un second essai randomisé, l'administration de GEMZAR en association avec du cisplatine a été comparée à celle du cisplatine en association avec l'étoposide, et les effets indésirables y ont été évalués en fonction des critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Tous les effets indésirables évalués d'après les critères CTC du NCI et ceux de l'OMS et observés chez ≥ 10 % des patients sont énumérés dans le tableau 2. Les grades de toxicité pour les paramètres de laboratoire sont signalés peu importe la cause.

Tableau 2 : Grades de toxicité survenant à une fréquence ≥ 10 % chez des patients ayant un CPNPC traités par GEMZAR plus le cisplatine, selon le CTC et l'OMS

Les grades selon le CTC et l'OMS (fréquence en %) sont arrondis au nombre entier le plus près							
CRITÈRES DE TOXICITÉ COURANTS DU NCI	**GEMZAR plus cisplatine (N = 260)[a] par rapport à cisplatine (N = 262) (incidence en %)**			**CRITÈRES DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ**	**GEMZAR plus cisplatine (N = 69)[b] par rapport à cisplatine plus étoposide (N = 66) (incidence en %)**		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4		Tous les grades	Grade 3	Grade 4
DONNÉES DE LABORATOIRE[c]							
Hématologiques							
Anémie	89	22	3	Anémie	88	22	0
Thrombocytopénie	85	25	25	Thrombocytopénie	81	39	16
Leucopénie	82	35	11	Leucopénie	86	26	3
Neutropénie	79	22	35	Neutropénie	88	36	28
Lymphocytes	75	25	18				
Hépatiques							
Transaminase	22	2	1				
Phosphatase alcaline	19	1	0	Phosphatase alcaline	16	0	0
Rénales							
Créatinine	38	4	<1				
Protéinurie	23	0	0	Protéinurie	12	0	0
Hématurie	15	0	0	Hématurie	22	0	0
Autres données de laboratoire							
Hypomagnésémie	30	4	3				
Hyperglycémie	30	4	0				
Hypocalcémie	18	2	0				
AUTRES DONNÉES[d]							
Sang							
Hémorragie	14	1	0				

Les grades selon le CTC et l'OMS (fréquence en %) sont arrondis au nombre entier le plus près							
CRITÈRES DE TOXICITÉ COURANTS DU NCI	**GEMZAR plus cisplatine (N = 260)[a] par rapport à cisplatine (N = 262) (incidence en %)**			**CRITÈRES DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ**	**GEMZAR plus cisplatine (N = 69)[b] par rapport à cisplatine plus étoposide (N = 66) (incidence en %)**		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4		Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Troubles gastro-intestinaux							
Nausées	93	25	2	Nausées et vomissements	96	35	4
Vomissements	78	11	12				
Constipation	28	3	0	Constipation	17	0	0
Diarrhée	24	2	2	Diarrhée	14	1	1
Stomatite	14	1	0	Stomatite	20	4	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration							
Fièvre	16	0	0				
Réaction locale	15	0	0				
Infections							
Infections	18	3	2	Infection	28	3	1
Troubles du système nerveux							
Neurotoxicité motrice	35	12	0	Paresthésies	38	0	0
Neurotoxicité auditive	25	6	0				
Neurotoxicité sensorielle	23	1	0				
Neurotoxicité corticale	16	3	1				
Neurotoxicité thymique	16	1	0				
Neurotoxicité céphalique	14	0	0				
Troubles respiratoires							
Dyspnée	12	4	3				
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés							
Alopécie	53	1	0	Alopécie	77	13	0
Rash	11	0	0	Rash	10	0	0
Troubles vasculaires							
Hypotension	12	1	0				

[a] Patients traités par GEMZAR plus le cisplatine avec des données de laboratoire ou autres, N = 217-253. GEMZAR à raison de 1 000 mg/m^2 aux jours 1, 8 et 15, et le cisplatine à raison de 100 mg/m^2 au jour 1 tous les 28 jours.

[b] Patients traités par GEMZAR plus le cisplatine avec des données de laboratoire ou autres, N = 67-69. GEMZAR à raison de 1 250 mg/m^2 aux jours 1 et 8, et le cisplatine à raison de 100 mg/m^2 au jour 1 tous les 21 jours

[c] Peu importe la cause

[d] Les manifestations qui ne sont pas liées aux données de laboratoire ne sont classées que si un lien possible avec le médicament a été établi.

Alopécie

Comparativement à la monothérapie par GEMZAR, le traitement d'association par GEMZAR et le cisplatine a entraîné une augmentation de l'incidence d'alopécie, qui a été de 14 % avec GEMZAR seul comparativement à 53 % et à 77 % avec l'association de GEMZAR et du cisplatine. La perte de cheveux était habituellement minime (grade 1 ou 2 selon les critères CTC ou d'après ceux de l'OMS). Néanmoins, 0,8 % des patients qui ont reçu GEMZAR en association avec du cisplatine selon le cycle de 4 semaines ont éprouvé une alopécie de grade 3 d'après les critères CTC, et 13 % des patients qui étaient soumis au cycle de 3 semaines ont éprouvé une alopécie de grade 3 selon l'OMS. Aucun cas d'alopécie irréversible (c.-à-d. de grade 4) n'a été signalé.

Fièvre et infection

La majorité des patients qui ont reçu GEMZAR en association avec du cisplatine n'ont pas présenté de fièvre, et seul un patient (cycle de 4 semaines) a éprouvé une fièvre de grade 3 d'après les critères CTC. Lors de l'administration de GEMZAR en association avec du cisplatine selon le cycle de 4 semaines, on a observé des infections de grades 3 et 4 d'après les critères CTC chez 2,8 % et 1,6 % des patients, respectivement. Lors du traitement selon le cycle de 3 semaines, on a observé des infections de grades 3 et 4 selon l'OMS chez 2,9 % et 1,4 % des patients, respectivement.

Gastro-intestinal

L'incidence de nausées et de vomissements était plus élevée lors du traitement d'association par GEMZAR et le cisplatine (~ 90 %) plutôt qu'en monothérapie par GEMZAR (50 à 70 %). Au cours du cycle de 4 semaines, 23 % des patients recevant GEMZAR en association avec du cisplatine ont éprouvé des nausées et des vomissements de grade 3 ou 4 selon les critères CTC, et au cours du cycle de 3 semaines, l'incidence de nausées et de vomissements de grade 3 ou 4 selon les critères de l'OMS était de 39,1 % dans le groupe recevant GEMZAR en association avec du cisplatine, malgré l'emploi d'antiémétiques. Même si les nausées et les vomissements étaient fréquents, ils limitaient rarement la dose et justifiaient peu souvent l'abandon de l'étude. La diarrhée, la stomatite et la constipation étaient habituellement légères et ont été observées chez 14 à 28 % des patients qui recevaient GEMZAR en association avec du cisplatine.

Hématologique

Comme on pouvait s'y attendre, la myélosuppression a été plus fréquente lors du traitement par GEMZAR en association avec du cisplatine (~ 90 %) qu'en monothérapie (~ 60 %), et il a fallu ajuster plus souvent la posologie de GEMZAR en raison de toxicité hématologique. Bien que la myélosuppression ait été courante, l'abandon précoce de l'étude à cause d'une aplasie médullaire n'a été observé que chez 3,1 % et 4,3 % des patients traités par GEMZAR en association avec du cisplatine dans les deux essais randomisés. Des transfusions de plaquettes ont été requises chez 3 % et 21 % des patients qui recevaient GEMZAR en association avec du cisplatine selon un cycle de 3 ou de 4 semaines, respectivement, et des transfusions d'hématies se sont imposées chez environ 30 à 40 % des patients. Moins de 8 % des patients traités par GEMZAR en association avec du cisplatine ont été hospitalisés en raison de neutropénie fébrile. Le sepsis et les accidents hémorragiques graves étaient rares.

Neurotoxicité

Une neurotoxicité auditive de grade 3 d'après les critères CTC (perte auditive entravant la fonction auditive, mais rectifiable par l'utilisation d'une prothèse) a touché 5,6 % et 2,9 % des patients recevant GEMZAR en association avec du cisplatine selon un cycle de 4 et de 3 semaines, respectivement. Une neurotoxicité motrice de grade 3 d'après les critères CTC a été observée chez 11,5 % des patients recevant GEMZAR en association avec du cisplatine selon le cycle de 4 semaines, tandis que 38 % des patients traités selon le cycle de 3 semaines ont éprouvé une neurotoxicité périphérique (grade 1 ou 2 seulement selon l'OMS).

Rénal

Lors de l'administration de GEMZAR en association avec du cisplatine selon le cycle de 4 semaines, on a observé une toxicité sur les taux de créatinine de grade 3 d'après les critères CTC chez 4,4 % des patients et de grade 4 chez un patient. Lors du traitement selon le cycle de 3 semaines, aucune toxicité de grade 2, 3 ou 4 d'après l'OMS n'a été observée sur les

taux d'azote uréique sanguin ou de créatinine.

Association avec le cisplatine dans le cancer de la vessie [carcinome urothélial transitionnel (TCC)] : Les renseignements suivants présentent les effets indésirables observés avec GEMZAR en association avec le cisplatine dans le traitement du cancer de la vessie. Dans un essai clinique de base randomisé, l'association GEMZAR-cisplatine (GC) a été comparée au protocole MVAC.

Des données sur l'innocuité ont été recueillies selon les critères de toxicité de l'OMS sauf pour la neurotoxicité auditive, qui a été classée selon les critères courants formulés par le *National Cancer Institute* (*NCI Common Toxicity Criteria* [CTC]). Tous les effets indésirables classés selon les critères de l'OMS ou CTC qui sont survenus chez ≥ 10 % des patients sont présentés dans le tableau 3.

Alopécie
L'alopécie de grade 3 ou 4 est survenue nettement moins souvent chez les patients sous GEMZAR plus cisplatine (10,5 %) que chez ceux sous MVAC (55,2 %).

Cardiaque
Des manifestations cardio-vasculaires de grade 3 et 4 comme des anomalies de la fonction du myocarde, des arythmies, des douleurs thoraciques, de l'insuffisance cardiaque, de l'œdème pulmonaire et de l'hypertension étaient rares; des manifestations de grade 3 sont survenues chez 4,1 % des patients du groupe GEMZAR plus cisplatine. Aucune manifestation de grade 4 n'a été observée. Dans le groupe MVAC, 2,2 % et 0,5 % des patients, respectivement, ont présenté des manifestations de grade 3 et de grade 4.

Gastro-intestinal
L'incidence de diarrhée était plus élevée dans le groupe MVAC que dans le groupe GEMZAR plus cisplatine. Dans le groupe MVAC, 8 % des patients ont eu une diarrhée de grade 3 ou 4 par rapport à 3 % des patients dans le groupe GEMZAR plus cisplatine. Les nausées et les vomissements sont survenus à des fréquences similaires dans le groupe GEMZAR plus cisplatine (22 %) et le groupe MVAC (21 %).

Hématologique
Dans cet essai clinique de base, la toxicité hématologique était l'effet toxique le plus fréquent sur les valeurs biologiques dans les deux groupes de traitement. Les neutropénies de grade 3 et 4 sont survenues moins souvent dans le groupe GEMZAR plus cisplatine que dans le groupe MVAC (71 % dans le groupe GC par rapport à 82 % dans le groupe MVAC). Une anémie de grade 3 ou 4 était plus courante dans le groupe GEMZAR plus cisplatine que dans le groupe MVAC (27 % par rapport à 18 %). Il en était de même pour les thrombocytopénies de grade 3 ou 4 (57 % dans le groupe GC par rapport à 21 % dans le groupe MVAC). Chez les patients présentant des thrombocytopénies de grade 3 ou 4, on n'a pas observé de saignements de grade 4 et seulement rarement des saignements de grade 3 (< 2 %) dans l'un ou l'autre groupe. Dans le groupe GEMZAR plus cisplatine comme dans le groupe MVAC, 13 patients ont reçu une transfusion de sang entier ou de globules rouges pour 100 cycles de chimiothérapie. Dans le groupe GEMZAR plus cisplatine, 4 patients ont reçu une transfusion de plaquettes pour 100 cycles de chimiothérapie; il en était de même chez 2 patients dans le groupe MVAC.

Neurotoxicité
Une neurotoxicité auditive de grade 3 selon les critères CTC a été observée chez 3 (2 %) des 191 patients évalués du groupe GEMZAR plus cisplatine. Aucun cas de neurotoxicité auditive de grade 4 n'a été observé. Parmi les 173 patients évalués du groupe MVAC, 3 cas de neurotoxicité auditive de grade 3 d'après les critères CTC et 1 cas de grade 4 ont été signalés.

Pulmonaire
Des dyspnées de grade 3 et 4 sont survenues chez 2,5 % et 0,5 % des patients du groupe GEMZAR plus cisplatine, respectivement, par rapport à 2,6 % (grade 3) et 3,1 % (grade 4) des patients du groupe MVAC.

Rénal
Aucun cas de toxicité rénale de grade 3 ou 4 n'a été observé dans le groupe GEMZAR plus cisplatine, alors qu'une toxicité rénale de grade 3 est survenue chez 0,5 % des patients du groupe MVAC. La toxicité rénale a été mesurée en déterminant les taux sériques de créatinine.

Tableau 3 : Effets indésirables donnés, tirés d'un essai comparatif portant sur GEMZAR plus cisplatine par rapport à MVAC dans le TCC de la vessie, classés selon l'OMS

	Grades selon l'OMS (incidence en %)					
	GEMZAR plus cisplatine[a]			**MVAC[b]**		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
DONNÉES DE LABORATOIRE[c]						
Hématologiques						
Anémie	94	24	4	86	16	2
Leucopénie	92	44	7	93	46	18
Neutropénie	91	41	30	89	17	65
Thrombocytopénie	86	29	29	46	8	13
Transfusions de plaquettes[d]	18			8		
Hépatiques						
AST	30	1	0	28	2	0
ALT	29	1	0	28	2	0
Phosphatase alcaline	17	2	1	19	1	0
Rénales						
Azote uréique du sang	36	1	0	37	0	0
Créatinine	24	0	0	23	1	0
Hématurie	18	5	0	21	2	0
Protéinurie	9	0	0	14	1	0
AUTRES DONNÉES[e]						
Sang						
Hémorragie	23	2	0	15	2	0
Troubles gastro-intestinaux						
Nausées et vomissements	78	22	0	86	19	2
Constipation	38	2	0	39	3	1
Diarrhée	24	3	0	34	8	1
Stomatite	20	1	0	66	18	4
Troubles généraux et réactions au point d'administration						
Fièvre	21	0	0	30	3	0

	Grades selon l'OMS (incidence en %)					
	GEMZAR plus cisplatine[a]			**MVAC**[b]		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Infections						
Infection	24	2	1	47	10	5
Troubles du système nerveux						
Paresthésies	26	1	0	25	1	0
Neurotoxicité auditive[f]	19	2	0	14	2	1
Somnolence	17	1	0	30	3	1
Troubles respiratoires						
Dyspnée	28	3	1	21	3	3
Peau						
Alopécie	61	11	0	89	54	1
Rash	23	0	0	16	0	1

Grades basés sur les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

a N = 191-200 : tous les patients traités par GEMZAR plus cisplatine avec des données de laboratoire ou autres; GEMZAR à raison de 1 000 mg/m^2 aux jours 1, 8 et 15, et cisplatine à raison de 70 mg/m^2 au jour 2 tous les 28 jours.

b N = 186-194 : tous les patients traités par le MVAC avec des données de laboratoire ou autres : méthotrexate à raison de 30 mg/m^2 aux jours 1, 15 et 22, vinblastine à raison de 3 mg/m^2 aux jours 2, 15 et 22, doxorubicine à raison de 30 mg/m^2 au jour 2 et cisplatine à raison de 70 mg/m^2 au jour 2 tous les 28 jours.

c Peu importe la cause.

d Pourcentage de patients nécessitant une transfusion.

e Les manifestations qui ne sont pas liées aux données de laboratoire ne sont classées que si un lien possible avec le médicament a été établi.

f Grades basés sur les critères courants du NCI (*Common Toxicity Criteria*)

Association avec le paclitaxel dans le cancer du sein

Nous présentons ci-dessous les effets indésirables qui ont été observés avec GEMZAR en association avec le paclitaxel chez des sujets atteints d'un cancer du sein non résécable,métastatique ou localement récurrent, qui avaient rechuté après une chimiothérapie contenant une anthracycline. L'association GEMZAR-paclitaxel a été comparée au paclitaxel seul dans l'étude JHQG, une étude multicentrique, randomisée, de phase 3, sans insu.

Dans le groupe GEMZAR-paclitaxel, 7 % des sujets ont cessé le traitement à cause d'un effet indésirable comparativement à 5 % des sujets sous paclitaxel. Dans le groupe GEMZAR-paclitaxel, 7 % des doses de GEMZAR ont été sautées et 8 % ont été réduites, et 0,9 % des doses de paclitaxel ont été sautées et 5 % ont été réduites. Dans le groupe du paclitaxel seul, 0,1 % des doses de paclitaxel ont été sautées et 2 % ont été réduites. Au cours de l'étude ou moins de 30 jours après l'arrêt du traitement à l'étude, il y a eu 12 décès dans le groupe GEMZAR-paclitaxel et 8 dans le groupe du paclitaxel seul. Dans chaque groupe, un décès était peut-être dû au médicament; tous les autres décès ont été attribués à l'évolution de la maladie, sauf un décès qui a été imputé à un accident de la route.

Les taux d'hospitalisation étaient similaires dans le groupe GEMZAR-paclitaxel et dans celui sous paclitaxel seul (8,8 % et 7,3 % respectivement), et n'étaient pas statistiquement significatifs. Le nombre médian de cycles administrés était de 6 pour le groupe GEMZAR-paclitaxel et de 5 dans l'autre groupe.

Le tableau 4 résume les effets toxiques de grade 3 ou 4 qui ont été rapportés dans l'étude clinique de base JHQG.

Tableau 4. Pourcentage de sujets présentant un effet toxique de grade 3 ou 4 au cours de l'étude clinique sur GEMZAR en association avec le paclitaxel dans le cancer du sein métastatique

	Grades selon le CTC (incidence en %, arrondie au nombre entier le plus près)[a]					
	GEMZAR plus paclitaxel (N = 262)			**Paclitaxel seul (N = 259)**		
	Tous les grades	**Grade 3**	**Grade 4**	**Tous les grades**	**Grade 3**	**Grade 4**
DONNÉES DE LABORATOIRE[b]						
Hématologiques						
Neutropénie	69	31	17	31	4	7
Anémie	69	6	1	51	3	<1
Thrombocytopénie	26	5	<1	7	<1	<1
Leucopénie	21	10	1	12	2	0
Hépatiques						
ALT	18	5	<1	6	<1	0
AST	16	2	0	5	<1	0
Métaboliques						
Hyperglycémie	6	3	0	5	3	0
AUTRES DONNÉES[C]						
Troubles cardiaques						
Arythmie	<1	<1	0	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Nausées	50	1	0	31	2	0
Vomissements	29	2	0	15	2	0
Diarrhée	20	3	0	13	2	0
Stomatite / pharyngite	13	1	<1	8	<1	0
Troubles généraux						
Fatigue	40	6	<1	28	1	<1
Neutropénie fébrile (liée au médicament)	6	5	<1	2	1	0
Troubles du système immunitaire						
Réaction allergique / hypersensibilité	5	0	0	3	<1	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif						
Myalgie	33	4	0	33	3	<1
Arthralgie	24	3	0	22	2	<1
Troubles du système nerveux périphérique						
Neuropathie sensorielle	64	5	<1	58	3	0
Neuropathie motrice	15	2	<1	10	<1	0
Troubles respiratoires						
Dyspnée	9	2	<1	3	0	0
Hypoxie	<1	0	0	<1	<1	0
Troubles cutanés						
Alopécie	90	14	4	92	19	3

[a] Les grades de toxicité ont été déterminés en fonction de la version 2.0 de l'échelle des CTC (étude JHQG).
[b] Peu importe la cause.
[c] Les manifestations qui ne sont pas liées aux données de laboratoire ne sont classées que si un lien possible avec le médicament a été établi.
Abréviations : N = nombre de sujets; ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase.

Hématologique
Dans l'étude JHQG, plus d'effets toxiques hématologiques de grade 3 ou 4 ont été signalés avec l'association GEMZAR-paclitaxel qu'avec le paclitaxel seul. On a rapporté une fréquence plus élevée de transfusions de globules rouges ou de sang entier (10 % par rapport à 4 %), d'administration d'érythropoïétine (8 % par rapport à 3,5 %) et d'administration de facteur stimulant le développement des granulocytes (7,6 % par rapport à 1,2 %) dans le groupe GEMZAR-paclitaxel que dans celui sous paclitaxel seul. On a noté une incidence plus élevée de neutropénie fébrile dans le groupe GEMZAR-paclitaxel que dans le groupe du paclitaxel seul (5 % par rapport à 1 %; $p < 0,05$), mais l'incidence des infections de grade 3 ou 4 (< 1 %) et celle des hémorragies (0 %) n'étaient pas plus élevées. Parmi les sujets qui ont présenté une neutropénie fébrile (5 %) dans le groupe GEMZAR-paclitaxel, la majorité ont nécessité l'hospitalisation et des ajustements de la dose.

Hépatique
Une élévation de grade 3 ou 4 des enzymes hépatiques (ALT/AST) s'est produite chez 8 % des sujets traités par GEMZAR plus le paclitaxel et 2 % des sujets traités par le paclitaxel seul.

Neurotoxicité
Onze sujets recevant l'association GEMZAR-paclitaxel et 4 sujets recevant le paclitaxel seul ont abandonné l'étude en raison d'une neuropathie. Dans le groupe GEMZAR-paclitaxel, la majorité des sujets qui ont présenté une neuropathie ont signalé son début après le cycle 2; dans le groupe sous paclitaxel seul, la plupart l'ont signalé après le cycle 4. Près de la moitié des sujets de chaque groupe de traitement a rapporté une neuropathie de grade 3 ou 4 d'une durée de plus d'un cycle.

Pulmonaire
Une toxicité pulmonaire de grade 3 ou 4 se traduisant par une dyspnée ou une hypoxie a été plus fréquente avec l'association GEMZAR-paclitaxel qu'avec le paclitaxel seul (2 % par rapport à < 1 %). Chez les sujets dyspnéiques au début de l'étude, la dyspnée allait en s'aggravant au moment de l'évolution de la maladie. Tous les sujets qui ont signalé une dyspnée de grade 3 ou 4 et la plupart de ceux qui estimaient que leur dyspnée était un effet indésirable grave présentaient une métastase dans les poumons ou un épanchement pleural. Aucun sujet ne s'est retiré de l'étude à cause d'une dyspnée de grade 3 ou 4.

Autres effets toxiques de grade 3 ou 4
Les effets toxiques de grade 3 ou 4 sans rapport avec les données de laboratoire étaient plus fréquents dans le groupe GEMZAR-paclitaxel.

L'incidence de la fatigue de grade 3 ou 4 était de 6 % avec l'association GEMZAR-paclitaxel et de 2 % avec le paclitaxel seul ($p < 0,05$), mais cet effet n'a justifié aucun abandon du traitement. Une fatigue de grade 3 ou 4 a été signalée pendant seulement un cycle par la plupart des sujets des deux groupes de traitement et ne s'accompagnait pas d'une anémie.

L'alopécie était fréquente dans les deux groupes de traitement; une alopécie de grade 3 ou 4 a été constatée chez 18 % des sujets sous GEMZAR-paclitaxel et 22 % des sujets sous paclitaxel seul.

Effets indésirables du médicament enregistrés dans le cadre du programme de pharmacovigilance

Cardio-vasculaire

Une insuffisance cardiaque a été rapportée dans des cas très rares (< 0,01 %). Des arythmies, principalement de nature supraventriculaire, ont été signalées, ce qui révèle la possibilité d'effets cardio-vasculaires.

Appareil génito-urinaire

Des constatations cliniques compatibles avec le syndrome hémolytique et urémique (SHU) ont été signalées rarement (< 0,1 %) chez des patients traités par GEMZAR. Le traitement par GEMZAR doit être interrompu dès les premiers signes d'anémie hémolytique micro-angiopathique, comme une chute rapide du taux d'hémoglobine accompagnée d'une thrombocytopénie, d'une élévation de la bilirubinémie, de la créatininémie, de l'azote uréique du sang ou de la LDH. L'insuffisance rénale pourrait ne pas être réversible même après l'arrêt du traitement, et la dialyse pourrait s'imposer.

Hépato-biliaire

Des résultats élevés des épreuves fonctionnelles hépatiques, y compris des taux élevés d'aspartate aminotransférase (AST), d'alanine aminotransférase (ALT), de gamma-glutamyl transférase (GGT), de phosphatase alcaline et de bilirubine, ont été rapportés dans de rares cas (< 0,1 %). Ces élévations n'étaient pas toutes temporaires, légères ou non progressives (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hépatique).

Blessures, empoisonnement et complications des interventions

Des effets radiotoxiques et des réactions de radiosensibilité ont été signalés (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Respiratoire

Des effets pulmonaires parfois graves (tels qu'un œdème pulmonaire, une pneumonie interstitielle ou le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte [SDRA]) ont été rapportés dans de rares cas (< 0,1 %) en association avec le traitement par GEMZAR. La cause de ces effets est inconnue. Si de tels effets apparaissent, l'arrêt du traitement doit être envisagé. Des mesures de soutien précoces sont susceptibles d'améliorer la situation.

Peau et annexes

Des effets cutanés graves, y compris la desquamation et des éruptions cutanées bulleuses, ont été signalés dans de très rares cas (< 0,01 %).

Vasculaire

De très rares cas (< 0,01 %) de signes cliniques d'angéite périphérique et de gangrène ont été rapportés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les effets radiosensibilisants de GEMZAR sont décrits ci-dessous.

Interactions médicament-médicament

Des interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-aliments

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-plantes médicinales

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions avec les examens de laboratoire

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

Interactions médicament-radiothérapie

Radiothérapie concomitante (administrée simultanément ou à ≤ 7 jours d'intervalle) : Les effets toxiques associés à un traitement multimodal de ce type dépendent de nombreux facteurs différents, notamment la dose de GEMZAR administrée, la fréquence de l'administration de la gemcitabine, la dose de rayonnement administrée, la technique de planification du traitement radiothérapeutique utilisée, le tissu ciblé et le volume ciblé. Les études précliniques et cliniques ont montré que la gemcitabine avait des effets radiosensibilisants. Au cours d'un unique essai dans lequel on a administré GEMZAR, à raison de 1 000 mg/m^2 une fois par semaine pendant des périodes allant jusqu'à 6 semaines consécutives, à des patients atteints de CPNPC qui subissaient simultanément une radiothérapie thoracique, on a observé une toxicité importante sous forme de mucosites graves et susceptibles de menacer le pronostic vital, soit surtout des œsophagites et des pneumonites, en particulier chez les patients recevant une radiothérapie à forte dose [volume d'irradiation médian de 4 795 cm^3]. Le schéma optimal permettant l'administration sûre de GEMZAR conjointement avec une radiothérapie administrée aux doses thérapeutiques n'a pas encore été déterminé.

Des radiolésions sur les tissus ciblés (p. ex., œsophagite, colite, pneumonite) ont été signalées chez des patients qui avaient pris GEMZAR de façon concomitante ou non. En outre, des réactions de radiosensibilité ont été observées après l'emploi non concomitant de GEMZAR.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Cette préparation est réservée à l'administration intraveineuse.
- GEMZAR doit être administré par des professionnels de la santé ayant de l'expérience dans l'administration d'une chimiothérapie.
- Il y a lieu d'effectuer une numération des granulocytes et des plaquettes avant chaque dose.
- Il faut faire régulièrement un examen physique et des bilans rénaux et hépatiques pour pouvoir déceler une toxicité non hématologique.
- On augmentera ou diminuera la dose en fonction du degré de toxicité éprouvé par le patient.

Arrêt du traitement

Une dyspnée aiguë peut survenir au cours de l'administration de GEMZAR. Les bronchodilatateurs, les corticostéroïdes et/ou l'oxygène procurent un soulagement symptomatique. Quelques rapports d'effets toxiques sur le parenchyme pulmonaire étaient compatibles avec une pneumonite d'origine médicamenteuse associée avec GEMZAR (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Le mécanisme de cette toxicité n'est pas connu. Si on soupçonne une pneumonite d'origine médicamenteuse, on doit interrompre le traitement et ne pas l'administrer de nouveau à ce patient.

Dose recommandée

Posologie – Cancer du pancréas

GEMZAR (chlorhydrate de gemcitabine) doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m^2 une fois par semaine pendant une période pouvant aller jusqu'à 7 semaines (ou jusqu'à ce que des effets toxiques exigent une réduction ou une interruption de la dose), suivies d'un repos thérapeutique d'une semaine. Les cycles ultérieurs doivent comprendre l'administration d'une perfusion une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives d'un cycle de 4 semaines.

Pour des directives sur l'ajustement de la dose, voir la section Ajustement posologique : Modification de la dose dans le cancer du pancréas, le cancer du poumon non à petites cellules et le TCC de la vessie ci-dessous.

Posologie – Cancer du poumon non à petites cellules

En monothérapie, GEMZAR doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m^2 une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives, suivies d'un repos thérapeutique d'une semaine. Ce cycle de 4 semaines est ensuite répété.

GEMZAR a été administré en association avec du cisplatine selon un cycle de 3 ou de 4 semaines. Lors du cycle de 4 semaines, GEMZAR doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m^2 les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Le cisplatine doit être administré par voie intraveineuse à raison de 100 mg/m^2 le jour 1 après la perfusion de GEMZAR. Lors du cycle de 3 semaines, GEMZAR doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1 250 mg/m^2 les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Le cisplatine doit être administré par voie intraveineuse à raison de 100 mg/m^2 après la perfusion de GEMZAR le jour 1. Voir les renseignements thérapeutiques du cisplatine pour les directives d'administration et d'hydratation.

Pour des directives sur l'ajustement de la dose, voir la section Ajustement posologique : Modification de la dose dans le cancer du pancréas, le cancer du poumon non à petites cellules et le TCC de la vessie ci-dessous.

Posologie – TCC de la vessie

GEMZAR doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m^2 les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Le cisplatine doit être administré par voie intraveineuse à raison de 70 mg/m^2 le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Ce cycle de 4 semaines est ensuite répété. Voir les renseignements thérapeutiques du cisplatine pour les directives d'administration et d'hydratation. Un essai clinique a permis de constater plus de

myélosuppression quand le cisplatine était administré à des doses de 100 mg/m^2.

Pour des directives sur l'ajustement de la dose, voir la section Ajustement posologique : Modification de la dose dans le cancer du pancréas, le cancer du poumon non à petites cellules et le TCC de la vessie ci-dessous.

Posologie – Cancer du sein
GEMZAR a été administré en association avec le paclitaxel. Il est recommandé d'administrer le paclitaxel (175 mg/m^2) le jour 1 en une perfusion intraveineuse d'une durée approximative de 3 heures, suivi de GEMZAR (1 250 mg/m^2) en une perfusion intraveineuse de 30 minutes les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Il faut que le nombre absolu de granulocytes soit ≥ 1 500 x 10^6/L et que le nombre de plaquettes soit ≥ 100 000 x 10^6/L avant chaque cycle. Voir les renseignements thérapeutiques du paclitaxel pour les directives d'administration.

Pour des directives sur l'ajustement de la dose, voir la section Ajustement posologique : Modification de la dose dans le cancer du sein ci-dessous.

Ajustement posologique
Modification de la dose dans le cancer du pancréas, le cancer du poumon non à petites cellules et le TCC de la vessie
On doit effectuer une numération des plaquettes et des granulocytes avant chaque dose de GEMZAR et, au besoin, réduire la dose de GEMZAR ou interrompre le traitement en présence de toxicité hématologique, conformément aux directives du tableau 5.

Tableau 5 : Ajustement de la dose en fonction des numérations des plaquettes et des granulocytes

Nombre absolu de granulocytes (x 10^6/L)		Nombre de plaquettes (x 10^6/L)	% de la dose entière
> 1 000	et	> 100 000	100
500 - 1 000	ou	50 000 - 100 000	75
< 500	ou	< 50 000	arrêt

Il faut faire régulièrement un examen physique et des bilans rénaux et hépatiques pour pouvoir déceler une toxicité non hématologique. On peut réduire la dose ou interrompre le traitement en fonction du degré de toxicité.

Le cas échéant, la dose doit être réduite ou le traitement doit être interrompu jusqu'à régression de la toxicité d'après le médecin.

Modification de la dose dans le cancer du sein
Avant chaque dose, il faut demander une formule sanguine complète, y compris une formule leucocytaire.

Les ajustements de la dose de GEMZAR pour hématotoxicité sont basés sur le nombre de granulocytes et le nombre de plaquettes obtenus le jour 8 du traitement. En cas de

myélosuppression, la dose de GEMZAR doit être modifiée conformément aux directives du tableau 6.

Tableau 6 : Lignes directrices sur la dose du jour 8 quand GEMZAR est associé au paclitaxel

Nombre absolu de granulocytes (x 10^6/L)		Nombre de plaquettes (x 10^6/L)	% de la dose entière
≥ 1 200	et	> 75 000	100
1 000 – 1 199	ou	50 000 – 75 000	75
700 – 999	et	≥ 50 000	50
< 700	ou	< 50 000	arrêt

Il faut faire régulièrement un examen physique et des bilans rénaux et hépatiques pour pouvoir déceler une toxicité non hématologique. On peut réduire la dose ou interrompre le traitement en fonction du degré de toxicité.

Le cas échéant, la dose doit être réduite ou le traitement doit être interrompu jusqu'à régression de la toxicité d'après le médecin.

En cas de toxicité sévère (grade 3 ou 4) non hématologique, le médecin traitant doit décider d'interrompre le traitement ou de réduire la dose de 50 %.

Administration

GEMZAR est bien toléré pendant la perfusion, qui a occasionné seulement quelques cas de réaction au point d'injection. Aucun cas de nécrose au point d'injection n'a été signalé. En outre, GEMZAR ne semble pas agir comme agent vésicant en cas d'extravasation. GEMZAR peut être administré aux malades externes.

~~En cas d'extravasation, une injection locale d'hyaluronidase et un apport de chaleur modérée à la zone où il y a épanchement peut aider à disperser le médicament et à minimiser le malaise.~~

Comme avec d'autres composés toxiques, il faut faire preuve de prudence en manipulant et en préparant les solutions de GEMZAR. L'emploi de gants est recommandé. Si la solution de GEMZAR entre en contact avec la peau ou les muqueuses, laver à fond la peau ou les muqueuses immédiatement avec du savon et de l'eau ou rincer les muqueuses abondamment avec de l'eau.

Reconstitution

Format de la fiole	Volume de solvant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
200 mg	5,0 mL de NaCl injectable à 0,9 %	5 mL	38 mg/mL
1 g	25 mL de NaCl injectable à 0,9 %	25 mL	38 mg/mL

Pour reconstituer, ajouter au moins 5 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 % à la fiole de 200 mg ou au moins 25 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 % à la fiole de 1 g. Inverser la fiole pour dissoudre. Chacune de ces dilutions donne une solution de 38 mg de GEMZAR/mL. La quantité appropriée de médicament ainsi préparée peut être administrée ou la

solution peut être diluée davantage avec du chlorure de sodium injectable à 0,9 % jusqu'à une concentration aussi faible que 0,1 mg/mL.

La préparation de solutions à plus de 40 mg/mL peut occasionner une dissolution incomplète et doit, par conséquent, être évitée.

Une solution salée isotonique stérile (chlorure de sodium injectable à 0,9 %) sans agent de conservation doit être utilisée comme solvant.

Avant l'administration de tout médicament parentéral, il faut l'examiner attentivement pour déceler la présence de particules ou d'altérations de la couleur, si la solution et le contenant s'y prêtent.

Pour de plus amples renseignements, voir la section CONSERVATION ET STABILITÉ.

SURDOSAGE

Il n'y a aucun antidote connu du surdosage par GEMZAR (chlorhydrate de gemcitabine). La myélosuppression et la paresthésie sont les principaux signes de toxicité qui ont été observés lorsque des doses uniques allant jusqu'à 5 700 mg/m^2 ont été administrées en perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 2 semaines à plusieurs patients au cours d'un essai de phase I. Lorsqu'on soupçonne un surdosage, il faut surveiller l'état du patient à l'aide de numérations globulaires appropriées et administrer un traitement de soutien, au besoin.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

GEMZAR (chlorhydrate de gemcitabine) est un agent oncolytique dont l'activité dépend du cycle cellulaire; il appartient à la classe des «antimétabolites». Il s'agit d'un analogue de la désoxycytidine (difluorodésoxycytidine : dFdC) qui est métabolisé à l'intérieur de la cellule en nucléosides diphosphates (dFdCDP) et triphosphates (dFdCTP) actifs. Les effets cytotoxiques de la gemcitabine résultent de l'incorporation du nucléoside dFdCTP dans l'ADN, processus facilité par le dFdCDP et qui entraîne l'inhibition de la synthèse de l'ADN et le déclenchement de l'apoptose.

Pharmacocinétique

Le sort de la gemcitabine a été étudié chez cinq patients qui ont reçu une perfusion unique du médicament radio-marqué à raison de 1 000 mg/m^2/30 min. En une (1) semaine, 92 à 98 % de la dose était récupérée, presque entièrement dans l'urine. La gemcitabine (< 10 %) et le métabolite uracile inactif, la 2'-désoxy-2',2'-difluorouridine (dFdU), constituaient 99 % de la dose excrétée. Le métabolite dFdU se retrouve aussi dans le plasma. La fixation de la gemcitabine aux protéines plasmatiques est négligeable.

La pharmacocinétique de la gemcitabine a été étudiée chez 353 patients présentant diverses tumeurs solides; environ les deux tiers de ces patients étaient des hommes. Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés à partir de données recueillies chez des patients traités une fois par semaine au moyen de perfusions brèves (< 70 minutes) ou longues (70 à 285

minutes) pendant des périodes variées entrecoupées périodiquement de fenêtres thérapeutiques d'une semaine. La dose totale de gemcitabine variait de 500 à 3 600 mg/m^2.

La pharmacocinétique de la gemcitabine est linéaire et décrite par un modèle à deux compartiments. Les analyses de la pharmacocinétique de population portant sur une combinaison d'études à dose unique et à doses multiples ont révélé que la durée de la perfusion et le sexe influaient de façon significative sur le volume de distribution de la gemcitabine, tandis que l'âge et le sexe influaient sur la clairance. Les différences dans la clairance ou le volume de distribution basées sur les caractéristiques des patients ou la durée de la perfusion entraînent des changements dans la demi-vie et les concentrations plasmatiques. Le tableau 7 montre la clairance plasmatique et la demi-vie de la gemcitabine selon l'âge et le sexe après des perfusions de brève durée chez des patients typiques.

Tableau 7 : Clairance et demi-vie de la gemcitabine chez le patient «typique»

Âge	Clairance Hommes (L/h/m^2)	Clairance Femmes (L/h/m^2)	Demi-vie[a] Hommes (min)	Demi-vie[a] Femmes (min)
29	92,2	69,4	42	49
45	75,7	57,0	48	57
65	55,1	41,5	61	73
79	40,7	30,7	79	94

[a] Demi-vie chez les patients recevant une perfusion de brève durée (< 70 min)

La demi-vie de la gemcitabine variait entre 32 et 94 minutes lors des perfusions de brève durée, et entre 245 et 638 minutes lors des perfusions de longue durée, dépendant de l'âge et du sexe, ce qui reflète une grande augmentation du volume de distribution lors des perfusions de plus longue durée. La clairance moindre observée chez les femmes et les sujets âgés entraîne une hausse des concentrations de gemcitabine quelle que soit la dose.

Le volume de distribution de la gemcitabine augmentait avec la durée de la perfusion. Sa valeur était de 50 L/m^2 après des perfusions de moins de 70 minutes, ce qui indique une distribution tissulaire peu étendue après des perfusions de brève durée. Le volume de distribution a augmenté à 370 L/m^2 lors des perfusions de longue durée, ce qui reflète une lente équilibration de la gemcitabine dans le compartiment tissulaire.

Les concentrations plasmatiques maximales de la dFdU (métabolite inactif) ont été atteintes jusqu'à 30 minutes après l'arrêt des perfusions. Le métabolite a été éliminé dans l'urine sans subir d'autre biotransformation et il ne s'est pas accumulé lors des traitements hebdomadaires. Son élimination est fonction de l'excrétion rénale, et une diminution de la fonction rénale pourrait entraîner une accumulation du métabolite.

Chez les patients atteints d'un CPNPC ou d'un cancer de la vessie recevant l'association gemcitabine-cisplatine, les concentrations plasmatiques de la gemcitabine et de son principal métabolite, la dFdU, ne différaient pas significativement de celles chez les patients recevant uniquement la gemcitabine.

Les effets d'une insuffisance rénale ou hépatique importante sur le sort de la gemcitabine n'ont

pas été évalués.

Le métabolite actif, la gemcitabine-triphosphate, peut être extrait des éléments mononucléés du sang périphérique. La demi-vie terminale de la gemcitabine-triphosphate provenant des mononucléaires varie entre 1,7 et 19,4 heures.

CONSERVATION ET STABILITÉ

GEMZAR doit être conservé dans des fioles de verre, entre 15° et 30 °C.

Avant l'administration de tout médicament parentéral, il faut l'examiner attentivement pour déceler la présence de particules ou d'altérations de la couleur, si la solution et le contenant s'y prêtent. La solution reconstituée est stable pendant 24 heures entre 15° et 30 °C; toute solution inutilisée doit être jetée. Les solutions reconstituées de GEMZAR ne doivent pas être réfrigérées car une cristallisation pourrait se produire.

Instructions particulières de manipulation

Il faut prendre en considération la marche à suivre pour la manipulation et l'élimination adéquates des médicaments anticancéreux. Plusieurs directives ont été publiées à ce sujet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

GEMZAR est réservé à l'administration intraveineuse.

Chaque fiole de 200 mg contient 200 mg de GEMZAR (gemcitabine) (sous forme de chlorhydrate), 200 mg de mannitol et 12,5 mg d'acétate de sodium. Chaque fiole de 1 g contient 1 g de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate), 1 g de mannitol et 62,5 mg d'acétate de sodium. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peuvent avoir été ajoutés pour ajuster le pH.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

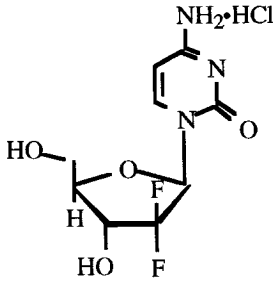
Substance médicamenteuse

Nom propre : chlorhydrate de gemcitabine

Nom chimique : Monochlorhydrate de 2'-désoxy-2',2'-difluorocytidine (isomère ß)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_9H_{11}F_2N_3O_4$. HCl (299,66)

Formule développée



Propriétés physico-chimiques :

- Solide blanc ou blanc cassé
- Soluble dans l'eau
- Légèrement soluble dans le méthanol
- Pratiquement insoluble dans l'éthanol et les solvants organiques polaires
- Le pH d'une solution aqueuse à 1 % est de 2,5 et son pKa est de 3,6.

ESSAIS CLINIQUES

Cancer du pancréas : GEMZAR dans le cancer pancréatique au stade local avancé ou métastatique a été étudié en comparaison avec le 5-fluoro-uracile (5-FU) chez des patients n'ayant suivi aucune chimiothérapie antérieure. GEMZAR a également été étudié dans le cancer pancréatique avancé chez des patients ayant suivi un traitement antérieur par 5-FU ou un schéma qui en comportait. Dans ces deux essais, le premier cycle de GEMZAR était de 1 000 mg/m^2 administrés par voie i.v. en 30 minutes, une fois par semaine pouvant aller jusqu'à 7 semaines (ou jusqu'à ce que des effets toxiques nécessitent de sauter une dose), suivies d'une fenêtre thérapeutique d'une semaine. Les cycles ultérieurs prévoyaient une injection une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives sur 4, cycle répété toutes les 4 semaines.

La principale mesure d'efficacité, appelée «amélioration clinique», était basée sur les critères suivants définis prospectivement pendant la conception des 2 essais : prise d'analgésiques, intensité de la douleur, capacité fonctionnelle et prise de poids. Une amélioration clinique devait être caractérisée par :

i) soit une réduction ≥ 50 % de la douleur (*Memorial Pain Assessment Card*) ou de la prise d'analgésiques, ou une amélioration ≥ 20 points du score de la capacité fonctionnelle (Indice de Karnofsky) maintenue pendant au moins 4 semaines consécutives, sans qu'il y ait eu aggravation soutenue dans l'un ou plusieurs des autres critères – une aggravation soutenue devait être caractérisée, pendant 4 semaines consécutives, soit par une augmentation de la douleur ou de la prise d'analgésiques, soit par une réduction de 20 points du score de la capacité fonctionnelle survenue au cours des 12 premières semaines de traitement.

OU

ii) soit une stabilisation des critères susmentionnés et une prise de poids marquée et soutenue (hausse ≥ 7 % maintenue pendant 4 semaines ou plus) qui n'était pas attribuable à une rétention aqueuse.

Les résultats de ce premier essai clinique sont indiqués dans le tableau 8 : essai multicentrique (17 centres aux États-Unis et au Canada), à simple insu, prospectif, randomisé à deux branches, comparant GEMZAR et le 5-FU dans le cancer pancréatique local avancé ou métastatique en l'absence de chimiothérapie antérieure. La posologie du 5-FU était de 600 mg/m^2 une fois par semaine en perfusion i.v. de 30 minutes. L'amélioration clinique, la durée de survie et le délai d'évolution de la maladie étaient significativement meilleurs avec GEMZAR. La courbe de survie de Kaplan-Meier est illustrée à la figure 1.

Tableau 8 : GEMZAR comparativement au 5-FU dans le cancer du pancréas

	GEMZAR	5-FU	
Nombre de patients Hommes Femmes	63 34 29	63 34 29	
Âge moyen Étendue	62 ans 37 à 79	61 ans 36 à 77	
Stade IV de la maladie	71,4 %	76,2 %	
Valeur de départ de l'indice de Karnofsky[a] ≤ 70	69,8 %	68,3 %	

Amélioration clinique	23,8 % (N[c] = 15)	4,8 % (N = 3)	p = 0,0022
Durée de la survie Médiane Probabilité[b] de survie à 6 mois Probabilité[b] de survie à 9 mois Probabilité[b] de survie à 1 an Étendue IC à 95 % de la médiane	 5,7 mois (N = 30) 46 % (N = 14) 24 % (N = 9) 18 % 0,2 à 18,6 mois 4,7 à 6,9 mois	 4,2 mois (N = 19) 29 % (N = 4) 5 % (N = 2) 2 % 0,4 à 15,1[+] mois 3,1 à 5,1 mois	p = 0,0009
Délai d'évolution de la maladie Médiane Étendue IC à 95 % de la médiane	 2,3 mois 0,1[+] à 9,4 mois 1,9 à 3,4 mois	 0,9 mois 0,1 à 12,0[+] mois 0,9 à 1,1 mois	p = 0,0002

[a] Capacité fonctionnelle selon l'indice de Karnofsky
[b] Évaluation de la courbe de survie par la méthode de Kaplan-Meier
[c] N = nombre de patients
+ Aucune évolution de la maladie à la dernière visite; patients vivants.
La valeur p de l'amélioration clinique a été établie à partir d'un test bilatéral sur la différence obtenue dans des proportions binomiales. Les autres valeurs p ont été établies à partir d'un test de Mantel-Haenzel sur la différence obtenue dans le délai d'apparition global de l'événement en cause.

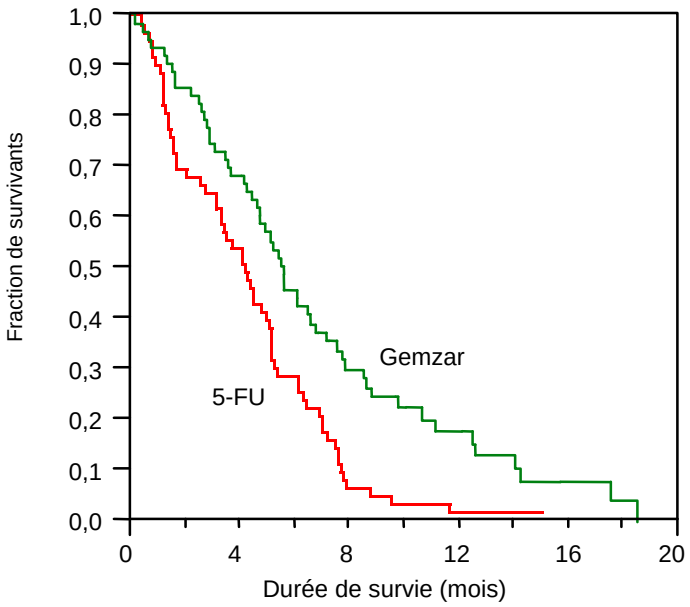


Figure 1 : Courbe de survie de Kaplan-Meier - GEMZAR comparativement au 5-FU dans le cancer du pancréas

Il y a eu une amélioration clinique dans 15 cas sous GEMZAR et dans 3 cas sous 5-FU. Dans le groupe GEMZAR, 1 cas a montré une amélioration dans les trois principaux critères d'efficacité (intensité de la douleur, prise d'analgésiques et capacité fonctionnelle). Il y a eu 12 cas sous GEMZAR et 2 sous 5-FU qui ont montré une amélioration dans la prise d'analgésiques et/ou l'intensité de la douleur et une capacité fonctionnelle stable. Dans le groupe GEMZAR, il y a eu

2 cas qui ont montré une amélioration dans la prise d'analgésiques ou dans l'intensité de la douleur et une amélioration dans la capacité fonctionnelle. Un cas sous 5-FU a montré une stabilité dans l'intensité de la douleur et dans la prise d'analgésiques ainsi qu'une amélioration dans la capacité fonctionnelle. Aucun cas n'a montré d'amélioration clinique basée sur la prise de poids.

Le deuxième essai clinique sur GEMZAR dans le cancer pancréatique avancé était multicentrique (17 centres aux États-Unis et au Canada), ouvert et portait sur 63 patients ayant suivi un traitement antérieur par 5-FU ou un schéma qui en comportait. Le taux d'amélioration clinique était de 27 % et la durée médiane de survie de 3,9 mois.

Cancer pulmonaire non à petites cellules : Les données de trois études cliniques randomisées (806 patients) étayent l'utilisation de GEMZAR, administré seul ou en association avec le cisplatine, pour le traitement de patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules au stade local avancé ou métastatique.

GEMZAR comparativement à l'association du cisplatine avec l'étoposide : On a comparé la monothérapie par GEMZAR au traitement d'association par le cisplatine et l'étoposide chez des patients atteints de cancer pulmonaire non à petites cellules de stade IIIA, IIIB ou IV n'ayant pas encore été traités. Les patients désignés au hasard pour être traités par GEMZAR (n = 72) ont reçu 1 000 mg/m^2 les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours. Les patients désignés au hasard pour être traités par l'association de cisplatine et d'étoposide (n = 75) ont reçu 100 mg/m^2 de cisplatine le jour 1 et 100 mg/m^2 d'étoposide par voie intraveineuse les jours 1, 2 et 3 de chaque cycle de 28 jours. Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective de la tumeur. GEMZAR en monothérapie s'est révélé aussi efficace que le traitement d'association classique cisplatine-étoposide chez les patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules n'ayant jamais subi de chimiothérapie auparavant. Le taux de réponse objective de la tumeur était de 17,9 % pour GEMZAR comparativement à 15,3 % pour le cisplatine en association avec l'étoposide, et aucun des deux traitements n'a entraîné de réponse complète. La durée médiane de survie a été évaluée à 6,6 mois pour les patients traités par GEMZAR et à 7,6 mois pour ceux qui recevaient le cisplatine en association avec l'étoposide. Le délai médian d'évolution de la maladie était de 4,1 mois pour les deux traitements. Les effets indésirables étaient moins fréquents avec GEMZAR administré seul qu'avec le traitement d'association.

GEMZAR en association avec le cisplatine comparativement au cisplatine administré seul : Cette étude multicentrique a recruté 522 patients atteints de cancer pulmonaire non à petites cellules de stade IIIA, IIIB ou IV inopérable et n'ayant pas encore reçu de chimiothérapie. GEMZAR a été administré à raison de 1 000 mg/m^2 les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours conjointement avec 100 mg/m^2 de cisplatine le jour 1 de chaque cycle. Le cisplatine en monothérapie a été administré à raison de 100 mg/m^2 le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Le critère de jugement principal était la durée de survie.

Les données sur l'efficacité sont résumées au tableau 9, et la courbe de survie par la méthode de Kaplan-Meier est illustrée à la figure 2. La durée médiane de survie a été évaluée à 9,1 mois pour les patients traités par GEMZAR en association avec le cisplatine et à 7,6 mois pour ceux qui recevaient le cisplatine seul (p = 0,0040 dans le test bilatéral de Mantel-Haenzel). Le délai médian d'évolution de la maladie était de 5,6 mois pour le groupe traité par GEMZAR en

association avec le cisplatine comparativement à 3,7 mois chez ceux qui recevaient le cisplatine en monothérapie (p = 0,0013 dans le test bilatéral de Mantel-Haenzel). Le taux de réponse objective était de 30,4 % dans le groupe traité par GEMZAR en association avec le cisplatine comparativement à 11,1 % chez ceux qui recevaient le cisplatine en monothérapie (p < 0,0001 dans le test bilatéral exact de Fisher). Aucune différence n'a été observée entre les traitements relativement au délai médian de réponse tumorale et à la durée de réponse.

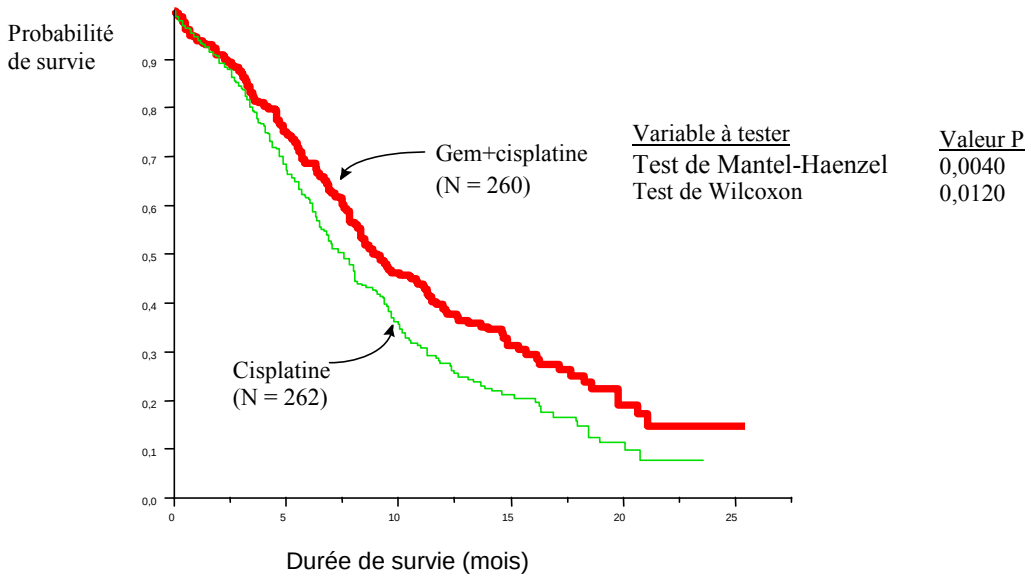


Figure 2 : Courbe de survie de Kaplan-Meier – GEMZAR plus cisplatine comparativement au cisplatine dans le cancer du poumon non à petites cellules

Tableau 9 : GEMZAR plus cisplatine dans le cancer du poumon non à petites cellules

	Étude JHEX			Étude JHBR		
Mesure de l'efficacité	**Gemcitabine plus cisplatine (N = 260)**	**Cisplatine (N = 262)**	**Signification**	**Gemcitabine plus cisplatine (N = 69)**	**Cisplatine plus étoposide (N = 64)**	**Signification**
Réponse tumorale	30,4 %	11,1 %	Test exact de Fisher[a]	40,6 %	21,9 %	Test exact de Fisher
RC[b]	3 (1,2 %)	1 (0,4 %)	p < 0,0001	Aucune	Aucune	p = 0,0253
RP	76 (29,2 %)	28 (10,7 %)		28 (40,6 %)	14 (21,9 %)	
RPNM	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)		Aucune	Aucune	
MS	97 (37,3 %)	111 (42,4 %)		30 (43,5 %)	28 (43,8 %)	
MÉ	38 (14,6 %)	86 (32,8 %)		6 (8,7 %)	14 (21,9 %)	
Non évaluable	20 (7,7 %)	17 (6,5 %)		1 (1,4 %)	Aucune	
Inconnu	25 (9,6 %)	18 (6,9 %)		4 (5,8 %)	8 (12,5 %)	
Médiane de survie	9,1 mois	7,6 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,0040	8,7 mois	7,2 mois	
probabilité à 6 mois	69 %	61 %	Test de Wilcoxon p = 0,0120	72 %	63 %	
probabilité à 9 mois	50 %	42 %		46 %	42 %	
probabilité à 1 an	39 %	28 %		30 %	24 %	
Délai médian d'évolution de la maladie[c]	5,6 mois	3,7 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,0013 Test de Wilcoxon p = 0,0003	6,9 mois	4,3 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,0503 Test de Wilcoxon p = 0,0110
Délai médian avant l'échec thérapeutique[d]	3,6 mois	2,6 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,0026 Test de Wilcoxon p = 0,0040	4,1 mois	3,1 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,2818 Test de Wilcoxon p = 0,0419
Délai médian de la réponse tumorale[e]	1,9 mois	1,8 mois		1,4 mois	1,5 mois	
Durée de la réponse tumorale[f]	6,1 mois	6,7 mois		8,7 mois	6,5 mois	

[a]Quand une différence statistiquement significative a été observée entre les traitements, le test statistique et la valeur p sont indiqués.
[b]Abréviations : RC, réponse complète; RP, réponse partielle; RPNM, réponse partielle maladie non mesurable; MS, maladie stable; MÉ, maladie évolutive.
[c]Temps écoulé entre la randomisation et le moment où le patient a été classé dans le groupe de patients ayant une maladie évolutive.
[d]Temps écoulé entre la randomisation et le moment où le patient a été retiré de l'étude.
[e]Nombre de mois entre la randomisation et l'observation d'une réponse tumorale.
[f]JHEX : Temps écoulé entre la première évaluation objective de la RC ou RP et la première observation de l'évolution de la maladie ou la mort quelle que soit la cause.
JHBR : Pour les RP, le temps écoulé entre la randomisation et la première observation de l'évolution de la maladie ou la mort quelle que soit la cause.

Association de GEMZAR avec le cisplatine comparativement à l'association de l'étoposide avec le cisplatine : Une seconde étude multicentrique a été menée auprès de 135 patients atteints de cancer pulmonaire non à petites cellules de stade IIIB ou IV qui ont été répartis au hasard pour recevoir soit GEMZAR à raison de 1 250 mg/m^2 les jours 1 et 8 conjointement avec 100 mg/m^2 de cisplatine le jour 1 d'un cycle de 21 jours, ou de l'étoposide à raison de 100 mg/m^2 par voie intraveineuse les jours 1, 2 et 3 conjointement avec 100 mg/m^2 de cisplatine le jour 1 d'un cycle de 21 jours (tableau 9). Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective de la tumeur.

Le taux de réponse objective de la tumeur dans le groupe traité par GEMZAR en association avec le cisplatine était significativement plus élevé que dans le groupe recevant le cisplatine en association avec l'étoposide, soit 40,6 % comparativement à 21,9 % (p = 0,0253 dans le test bilatéral exact de Fisher). Le délai médian d'évolution de la maladie était de 6,9 mois pour le traitement par GEMZAR en association avec le cisplatine comparativement à 4,3 mois pour l'étoposide en association avec le cisplatine (p = 0,0338 dans le test bilatéral de Mantel-Haenzel). Aucune différence significative dans la durée de survie n'a été observée entre les deux traitements (p = 0,18 dans le test bilatéral de Mantel-Haenzel). La durée médiane de survie était de 8,7 mois dans le groupe traité par GEMZAR en association avec le cisplatine comparativement à 7,2 mois chez ceux qui recevaient l'étoposide en association avec le cisplatine.

Cancer de la vessie [carcinome urothélial transitionnel (TCC)] : Des données de l'essai clinique multicentrique, randomisé de phase III (405 patients atteints d'un carcinome transitionnel [TCC] de la vessie de stade IV) et de deux essais de phase II appuient l'emploi de GEMZAR en association avec le cisplatine comme traitement de première intention des patients ayant un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (stade local avancé ou métastatique).

L'objectif principal de l'essai randomisé de phase III était de comparer les taux de survie des patients ayant un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (stade local avancé ou métastatique) traités par GEMZAR plus cisplatine aux taux de survie des patients traités par le MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine). Les patients n'avaient pas reçu une chimiothérapie systémique auparavant; ils ont été répartis au hasard dans l'un des groupes de traitement intraveineux suivants :

i) Gemcitabine à raison de 1 000 mg/m^2 aux jours 1, 8 et 15, et cisplatine à raison de 70 mg/m^2 au jour 2 tous les 28 jours

OU

ii) méthotrexate à raison de 30 mg/m^2 aux jours 1, 15 et 22, vinblastine à raison de 3 mg/m^2 aux jours 2, 15 et 22, doxorubicine à raison de 30 mg/m^2 au jour 2 et cisplatine à raison de 70 mg/m^2 au jour 2 tous les 28 jours.

Les paramètres secondaires de cette étude étaient les suivants : probabilité de survie à 1 an, délai d'évolution de la maladie, réponse tumorale, durée de la réponse, profil de toxicité et modifications de la qualité de vie. Les données démographiques des patients ayant participé à l'essai figurent au Tableau 10.

La courbe de survie de Kaplan-Meier est illustrée à la figure 3, et les données sur l'efficacité sont résumées dans le tableau 11. La durée médiane de survie dans le groupe GEMZAR plus

cisplatine était de 12,8 mois par rapport à 14,8 mois dans le groupe MVAC (p = 0,55 dans le test de Mantel-Haenzel). Le délai médian d'évolution de la maladie était de 7,4 mois dans le groupe GEMZAR plus cisplatine par rapport à 7,6 mois dans le groupe MVAC (p = 0,84 dans le test de Mantel-Haenzel). Le taux de réponse global était de 49,4 % dans le groupe GEMZAR plus cisplatine par rapport à 45,7 % dans le groupe MVAC (p = 0,51 dans le test du chi-carré). La durée médiane de la réponse était de 9,6 mois dans le groupe GEMZAR plus cisplatine par rapport à 10,7 mois dans le groupe MVAC. Dans le groupe GEMZAR plus cisplatine, le délai avant l'échec thérapeutique était de 5,8 mois alors qu'il était de 4,6 mois dans le groupe MVAC (p = 0,139 dans le test de Mantel-Haenzel). Un nombre significativement plus important de patients traités par GEMZAR plus cisplatine que ceux traités par MVAC ont eu une augmentation de poids par rapport au départ (27 % par rapport à 12 %, p = 0,001).

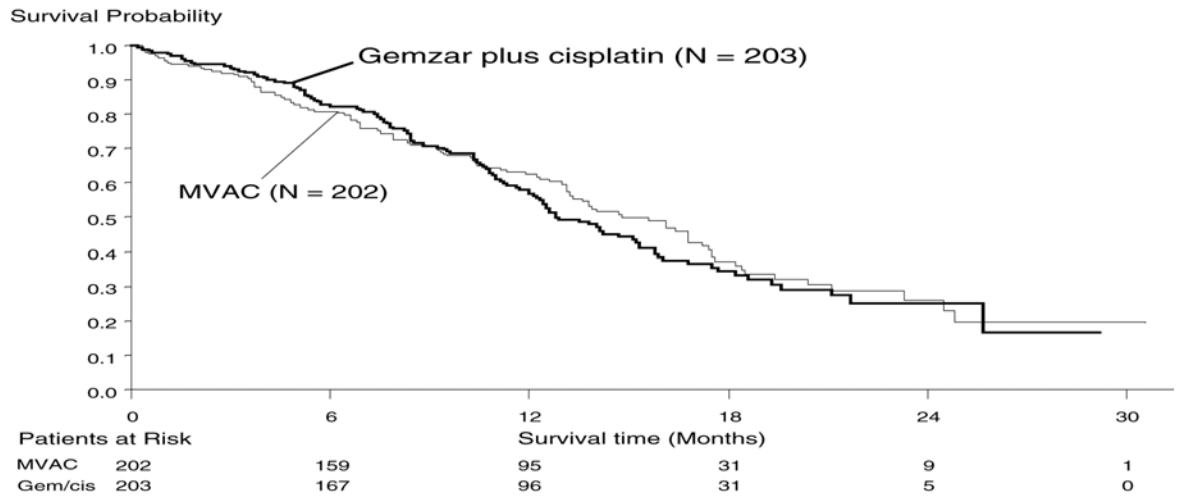
L'association GEMZAR plus cisplatine était mieux tolérée que le MVAC selon les indicateurs de tolérabilité discutés ci-dessous et indiqués au tableau 12. Les patients du groupe GEMZAR plus cisplatine ont reçu un nombre médian de 6 cycles par rapport à 4 cycles pour les patients du groupe MVAC. Il y a eu significativement moins d'épisodes de sepsis associé à une neutropénie dans le groupe GEMZAR plus cisplatine que dans le groupe MVAC (1 % par rapport à 11, 9 %, p < 0,001). Les patients sous GEMZAR plus cisplatine ont eu moins d'épisodes de neutropénie fébrile entraînant une hospitalisation que ceux sous MVAC [9 hospitalisations (33 jours) par rapport à 49 hospitalisations (272 jours)]. Moins de patients du groupe GEMZAR plus cisplatine ont nécessité des facteurs stimulant les colonies que ceux du groupe MVAC (6 % par rapport à 20 %). Les patients du groupe GEMZAR plus cisplatine ont présenté moins d'alopécies de grade 3 et 4 que ceux du groupe MVAC (11 % par rapport à 55 %). Des nausées et vomissements de grade 3 et 4 sont survenus chez environ 20 % des patients dans les deux groupes de traitement. Une inflammation des muqueuses de grade 3 et 4 est survenue chez 1 % des patients du groupe GEMZAR plus cisplatine et chez 22 % de ceux du groupe MVAC (p = 0,001).

Tableau 10 : Essai randomisé sur l'association de GEMZAR plus cisplatine par rapport à MVAC dans le carcinome transitionnel (TCC) de la vessie

Groupe de traitement	**GEMZAR plus cisplatine**	**MVAC**
Nombre de patients (%) Hommes Femmes	N = 203 160 (79) 43 (21)	N = 202 160 (79) 42 (21)
Âge médian (ans) Étendue	63 34 - 83	63 38 - 83
Stade de la maladie au départ (%) Stade IV T4b seulement Métastatique (M_1) Viscérale	 203 (100) 16 (8) 141 (69) 99 (49)	 202 (100) 19 (9) 127 (63) 93 (46)
Indice de Karnofsky au départ[a] (%) 60 à 80 90 à 100	 90 (45) 109 (55)	 92 (48) 101 (52)

[a] Capacité fonctionnelle selon l'indice de Karnofsky

Probabilité de survie



Survival time (months) = Durée de survie (mois)

Figure 3 : Courbe de survie de Kaplan-Meier pour les groupes GEMZAR plus cisplatine et MVAC dans le cadre d'une étude sur le cancer de la vessie (N = 405)

Tableau 11 : Données sur l'efficacité tirées de l'essai randomisé de base sur l'association de GEMZAR plus cisplatine par rapport à MVAC dans le carcinome transitionnel (TCC) de la vessie

Groupe de traitement	GEMZAR plus cisplatine	MVAC	
Survie Médiane (mois) IC à 95 % (mois) Probabilité de survie à 1 an (%)	N = 203 12,8 12,0-15,3 56,9	N = 202 14,8 13,2-17,2 62,4	p = 0,55
Délai d'évolution de la maladie Médiane (mois) IC à 95 % (mois)	7,4 6,0-8,1	7,6 6,7-9,1	p = 0,84
Réponse tumorale globale (%)	N = 164 49,4	N = 151 45,7	p = 0,51[a]
Durée de la réponse Médiane (mois)	9,6	10,7	p = 0,48
Délai avant l'échec thérapeutique Médiane (mois)	5,8	4,6	p = 0,14

[a] La valeur p de la réponse tumorale a été calculée à partir du test bilatéral du chi-carré de Pearson sur la différence obtenue dans des proportions binomiales. Les autres valeurs p ont été établies à partir d'un test de Mantel-Haenzel sur la différence obtenue dans le délai d'apparition global de l'événement en cause.

Tableau 12 : Indicateurs de tolérabilité tirés de l'essai randomisé sur GEMZAR plus cisplatine par rapport à MVAC

Groupe de traitement (N)	GEMZAR plus cisplatine (203)	MVAC (202)	
N^{bre} médian de cycles de traitement N^{bre} total de cycles de traitement	6 943	4 792	
Neutropénie (%) Grade 3	41	17	

Grade 4	30	65	
Sepsis associé à une neutropénie (%)	1	11,9	p < 0,001
Neutropénie fébrile Hospitalisations[a] Durée du séjour[b]	 9 33	 49 272	
Facteurs stimulant les colonies (%)	6	20	
Alopécie (%) Grades 3 et 4	 11	 55	
Inflammation des muqueuses Grades 3 et 4	 1	 22	 p = 0,001
Nausées/Vomissements Grades 3 et 4	 22	 21	

[a]Hospitalisations dues à une neutropénie fébrile
[b]Durée de l'hospitalisation due à une neutropénie fébrile

Qualité de vie : La qualité de vie a été mesurée à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30 qui évalue le fonctionnement physique et psychologique et les symptômes liés au cancer et à son traitement. Dans les deux groupes, on a observé une atténuation de la douleur et une amélioration du fonctionnement affectif. Il y a eu une aggravation de la fatigue dans le groupe MVAC mais aucun changement dans le groupe GEMZAR plus cisplatine. Sur toutes les autres échelles, la qualité de vie a été maintenue pour les deux groupes de traitement.

Études complémentaires : Un essai non randomisé de phase II portant sur 46 patients ayant un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (métastatique) traité par l'association GEMZAR plus cisplatine, qui n'avaient pas reçu de traitement pour une maladie métastatique, appuie l'emploi du GEMZAR plus cisplatine dans le traitement de cette maladie. Dans cet essai, le schéma posologique était le suivant : GEMZAR à raison de 1 000 mg/m^2 les jours 1, 8 et 15, et cisplatine à raison de 75 mg/m^2 le jour 1 tous les 28 jours. Les 11 premiers patients ont reçu le cisplatine à raison de 100 mg/m^2 le jour 1; toutefois, la survenue de neutropénie de grade 3/4 (100 %) et de thrombocytopénie (73 %) chez ces 11 patients a entraîné une diminution de la dose à 75 mg/m^2. Le taux de réponse était de 41 % et la survie médiane de 14,3 mois. Un deuxième essai de phase II portant sur 31 patients ayant un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (stade local avancé ou métastatique) était basé sur le même schéma posologique que l'essai randomisé. Dans ce second essai, le taux de réponse était de 57 % et la survie médiane de 12,6 mois. Dans ces deux essais, les effets toxiques globaux étaient semblables à ceux observés dans l'essai randomisé de phase III.

Cancer du sein : Les données de l'étude de base JHQG (N = 529) appuient l'administration de GEMZAR en association avec le paclitaxel pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein non résécable, métastatique ou localement récurrent, qui ont rechuté après une chimiothérapie adjuvante contenant une anthracycline. Dans le cadre de cette étude multicentrique, ouverte, randomisée, de phase 3, menée auprès de sujets atteints d'un cancer du sein métastatique et ayant déjà reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante, 267 sujets ont été randomisés dans le groupe de l'association GEMZAR-paclitaxel et 262 sujets, dans le groupe du paclitaxel seul.

L'étude visait à comparer la survie globale, le délai d'évolution documentée de la maladie

(DEDM), la survie sans évolution (SSE), les taux de réponse, la durée de la réponse et la toxicité entre le groupe GEMZAR-paclitaxel et le groupe du paclitaxel seul.

La courbe de survie globale par la méthode de Kaplan-Meier pour les sujets randomisés de l'étude JHQG apparaît dans la figure 4, tandis que les résultats globaux sur l'efficacité sont résumés ci-dessous et dans le tableau 13.

- La courbe de survie a démontré une amélioration de la survie dans le groupe sous GEMZAR-paclitaxel par comparaison avec le groupe du paclitaxel seul, puisque la survie médiane était plus longue [18,6 mois par rapport à 15,8 mois, avec un rapport de risques de 0,817 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,667 à 1,000), p = 0,0489 selon le test de Mantel-Haenzel].

- La médiane du délai d'évolution documentée de la maladie (DEDM) était de 5,4 mois (IC à 95 % : 4,6 à 6,1 mois) avec l'association GEMZAR-paclitaxel et de 3,5 mois (IC à 95 % : 2,9 à 4,0 mois) avec le paclitaxel seul.

- Le groupe GEMZAR-paclitaxel a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie sans évolution (5,3 mois par rapport à 3,5 mois, p = 0,0021) et du taux de réponse (39 % par rapport à 26 %, p = 0,0007) par comparaison avec le groupe sous paclitaxel seul. La durée de la réponse n'était pas significativement différente entre les groupes de traitement.

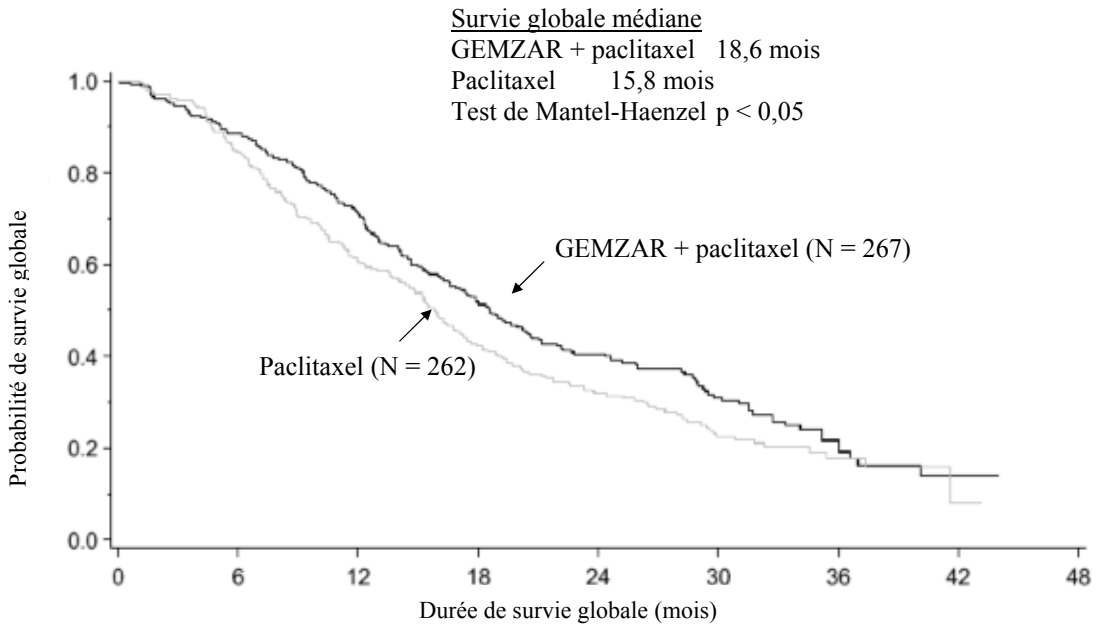


Figure 4 : Courbe de survie globale par la méthode de Kaplan-Meier pour les sujets randomisés de l'étude JHQG

Tableau 13 : Résultats sur l'efficacité tirés de l'étude de base JHQG en faveur du traitement par GEMZAR plus le paclitaxel dans le cancer du sein métastatique

	Étude JHQG	
Critère d'évaluation de l'efficacité	**GEMZAR plus paclitaxel (N = 267)**	**Paclitaxel seul (N = 262)**
Survie globale médiane[a]	18,6 mois	15,8 mois
IC à 95 %	16,6 à 20,7 mois	14,4 à 17,4 mois
test de Mantel-Haenzel	p = 0,0489	
RR (IC à 95 %); test de Wald	RR : 0,817 (0,667 à 1,000); p = 0,495	
DEDM médian[b]	5,4 mois	3,5 mois
IC à 95 %	4,6 à 6,1 mois	2,9 à 4,0 mois
test de Mantel-Haenzel	p = 0,0013	
RR (IC à 95 %); test de Wald	RR : 0,734 (0,607 à 0,889); p = 0,0015	
DEDM/SSE médian[c]	5,3 mois de SSE	3,5 mois de SSE
IC à 95 %	4,4 à 5,9 mois	2,8 à 4,0 mois
test de Mantel-Haenzel	p = 0,0021	
RR (IC à 95 %); test de Wald	RR : 0,749 (0,621 à 0,903); p = 0,0024	
Taux de réponse — selon l'investigateur	39 % (105/267)	26 % (67/262)
IC à 95 %	34 % à 45 %	20 % à 31 %
nombre de sujets	18 RC /87 RP /90 MS	11 RC /56 RP /94 MS
test z pour l'approximation normale	p = 0,0007	
Taux de réponse — selon un examen indépendant[d]	46 % (90/198)	26 % (47/184)
IC à 95 %	39 % à 52 %	19 % à 32 %
nombre de sujets	9 RC /81 RP /71 MS	2 RC /45 RP /78 MS
test z pour l'approximation normale	p = 0,00005	

[a] Pour la survie globale médiane, le taux de censure était de 31,6 % pour le groupe GEMZAR-paclitaxel et de 25,9 % pour le groupe du paclitaxel seul.

[b] Pour le DEDM, le taux de censure était de 23 % pour le groupe GEMZAR-paclitaxel et de 17 % pour le groupe du paclitaxel seul.

[c] Pour la SSE, le taux de censure était de 18 % pour le groupe GEMZAR-paclitaxel et de 14 % pour le groupe du paclitaxel seul.

[d] La meilleure réponse globale pendant l'étude a été déterminée par l'examen indépendant des données de 382 sujets (198 sous GEMZAR-paclitaxel, 184 sous paclitaxel seul).

Abréviations : N = nombre de sujets; DEDM = délai de l'évolution documentée de la maladie; IC = intervalle de confiance; RR = rapport de risques; SSE = survie sans évolution; RC = réponse complète; RP = réponse partielle; MS = maladie stable.

Autres essais cliniques

Études sur diverses doses : L'administration de GEMZAR à une fréquence plus élevée qu'une fois par semaine ou à une durée de perfusion dépassant 60 minutes a augmenté la toxicité. En effet, au cours d'une étude de phase I sur la dose maximale tolérée (DMT) de GEMZAR administrée une fois par jour pendant 5 jours, on a observé une hypotension significative et des symptômes pseudo-grippaux graves qui étaient intolérables à des doses supérieures à 10 mg/m^2. L'incidence et l'intensité de ces effets étaient proportionnelles à la dose. D'autres études de phase I sur une administration bihebdomadaire ont révélé une DMT de seulement 65 mg/m^2 (perfusion de 30 minutes) et 150 mg/m^2 (bolus de 5 minutes). Les effets toxiques limitant la dose étaient une thrombocytopénie et des symptômes pseudo-grippaux, surtout une asthénie. Dans l'évaluation de la durée maximale tolérée de perfusion au cours d'une étude de phase I, une myélosuppression, définie comme étant un effet toxique cliniquement significatif, est

survenue à des doses de 300 mg/m^2 administrées 1 fois par semaine pendant ≥ 270 minutes. La demi-vie de la gemcitabine varie selon la durée de perfusion (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE) et la toxicité semble augmenter si GEMZAR est administré plus d'une fois par semaine ou si la perfusion dépasse 60 minutes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Métabolisme cellulaire et modes d'action

La gemcitabine fait preuve de spécificité à l'égard d'une phase du cycle cellulaire en tuant principalement les cellules en phase S (synthèse de l'ADN) et, sous certaines conditions, en empêchant le passage des cellules de la phase G_1 à la phase S. *In vitro*, l'action cytotoxique de la gemcitabine est fonction à la fois de la concentration et du temps.

La gemcitabine (difluorodésoxycytidine : dFdC) est métabolisée à l'intérieur de la cellule par des nucléosides kinases qui la transforment en nucléosides diphosphates (dFdCDP) et triphosphates (dFdCTP) actifs. L'action cytotoxique de la gemcitabine semble due à l'inhibition de la synthèse de l'ADN par deux actions des nucléosides dFdCDP et dFdCTP. Premièrement, le dFdCDP inhibe la ribonucléotide-réductase qui catalyse à elle seule les réactions qui engendrent les désoxynucléosides triphosphates (dCTP) pour la synthèse de l'ADN. L'inhibition de cette enzyme par le dFdCDP entraîne une réduction des concentrations des désoxynucléosides en général, et en particulier de celle des dCTP. Deuxièmement, le dFdCTP entre en compétition avec le dCTP pour l'incorporation dans l'ADN. De plus, une faible quantité de gemcitabine peut aussi être incorporée dans l'ARN. Par conséquent, la diminution de la concentration intracellulaire de dCTP potentialise l'incorporation du dFdCTP dans l'ADN. L'ADN-polymérase e (epsilon) est essentiellement incapable de retirer la gemcitabine et de réparer les chaînes d'ADN en croissance. Une fois la gemcitabine incorporée dans l'ADN, il y a adjonction d'un autre nucléotide aux chaînes d'ADN en croissance, et il s'ensuit une inhibition pratiquement complète de toute synthèse ultérieure de l'ADN (extrémité masquée de la chaîne). Après son incorporation dans l'ADN, la gemcitabine semble déclencher le processus de mort cellulaire programmée connu sous le nom d'apoptose.

Activité antitumorale

In vivo

Dans les modèles de tumeurs chez l'animal, l'activité antitumorale de la gemcitabine dépend du schéma posologique. En administration quotidienne, la gemcitabine exerce très peu d'activité antitumorale et entraîne un taux de mortalité important chez l'animal. Lorsqu'on administre la gemcitabine tous les trois ou quatre jours, cependant, des doses non létales exercent une excellente activité antitumorale contre une vaste gamme de tumeurs murines. À titre d'exemple, la gemcitabine, administrée en doses non toxiques, inhibe dans une proportion de 95 à 100 % la croissance des tumeurs murines sous-cutanées suivantes : myélome plasmocytaire X5563, lymphosarcome 6C3HED, adénocarcinome mammaire CA-755 et carcinome ovarien M5. La gemcitabine inhibe dans une proportion de 60 à 80 % la croissance du mélanome B16 sous-cutané. La gemcitabine accroît de façon marquée, soit de 50 à 200 %, la durée de vie des souris porteuses des modèles de leucémie P388 et L1210. La gemcitabine inhibe en outre à environ 90 % la croissance de la leucémie P 1534J et de la leucémie de Friend.

La gemcitabine exerce une activité antitumorale contre un large éventail d'hétérogreffes tumorales d'origine humaine chez des souris immunodéficientes. Comme pour les tumeurs murines, l'activité antitumorale optimale s'observe lorsque les doses de gemcitabine sont espacées. Plusieurs études ont démontré que la gemcitabine, administrée en doses non toxiques, inhibe dans une proportion de 90 à 100 % la croissance des hétérogreffes de carcinome humain suivantes : carcinomes pulmonaires non à petites cellules, mammaires, coliques, gastriques, pancréatiques, ovariens et cervicofaciaux.

La gemcitabine a manifesté une activité synergique dépendante de la dose avec le cisplatine *in vitro*, et aucun effet du cisplatine sur l'accumulation du triphosphate de gemcitabine ou les cassures de l'ADN à double brin n'a été observé. *In vivo,* la gemcitabine s'est révélée active en association avec le cisplatine contre les hétérogreffes de poumon humain LX-1 et CALU-6, mais elle a manifesté une activité minime envers les hétérogreffes NCI-H460 et NCI-H520. Lorsque l'association de gemcitabine et de cisplatine a été testée contre l'hétérogreffe d'adénocarcinome de poumon humain CALU-6, elle a entraîné une régression tumorale de 80 % et une inhibition de la croissance tumorale de 98 % sans aucune toxicité, et elle s'est révélée plus efficace que la gemcitabine seule pour prévenir la réapparition de la tumeur. La gemcitabine a fait preuve de synergie avec le cisplatine envers l'hétérogreffe de poumon de souris Lewis. L'exposition séquentielle à la gemcitabine 4 heures avant l'exposition au cisplatine a causé l'interaction la plus grande.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité sur des doses répétées

Au cours d'études allant jusqu'à 6 mois chez la souris et le chien où les doses étaient répétées, la principale observation a été la suppression de l'hématopoïèse. Celle-ci a été liée aux propriétés cytotoxiques du médicament et s'est révélée réversible à l'arrêt du traitement. Son intensité dépendait du schéma d'administration et de la dose.

Pouvoir carcinogène, pouvoir mutagène, fertilité

Au cours d'études *in vitro*, la gemcitabine a produit des lésions des chromosomes, y compris des cassures des chromatides. Chez les souris mâles, la gemcitabine a causé une hypospermatogenèse réversible et dépendante à la fois de la dose et du schéma d'administration. Même si les études chez l'animal ont démontré que la gemcitabine perturbait la fertilité des mâles, aucun effet n'a été observé sur la fertilité des femelles. Aucune étude au long cours n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le pouvoir carcinogène de la gemcitabine. *In vitro*, la gemcitabine a induit des mutations du lymphome de la souris (L51178Y) et était clastogène dans des tests *in vivo* sur des micronoyaux chez la souris. Les résultats du test d'Ames, de l'échange de chromatides sœurs *in vivo* et des tests *in vitro* sur les anomalies chromosomiques étaient négatifs pour la gemcitabine. *In vitro*, la gemcitabine n'a pas entraîné de synthèse imprévue d'ADN. Des doses intrapéritonéales de 0,5 mg/kg/jour (environ 1/700 de la dose humaine en mg/m^2) administrées à des souris mâles ont eu un effet sur la fertilité avec hypospermatogenèse modérée à grave, fertilité réduite et implantation réduite. La fertilité des souris femelles n'a pas été entravée, mais des effets toxiques sont survenus chez la mère à 1,5 mg/kg/jour par voie i.v. (environ 1/200 de la dose humaine en mg/m^2). Une fœtotoxicité et

un effet embryocide ont été observés à 0,25 mg/kg/jour par voie i.v. (environ 1/1 300 de la dose humaine en mg/m^2).

Les résultats des études de toxicologie sur la gemcitabine sont présentés dans les tableaux 14 à 17.

Tableau 14 : Résultats des études de toxicité aiguë sur le chlorhydrate de gemcitabine

Espèce, souche	Nbre par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Souris ICR	5/sexe; 4-5 sem.	0, 500	IV[a]	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids corporel, pathologie clinique	Toilettage médiocre; ↓ gain de poids corporel; faiblesse des pattes et convulsions cloniques chez les souris témoins et traitées; DLM[b]>500 mg/kg
Rat, Fischer 344	5 F; 8-9 sem.	0, 16, 33, 70, 160	IV[a]	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids corporel, pathologie clinique	Toilettage médiocre, faiblesse des pattes; hypoactivité, diarrhée, ataxie, chromorhinorrhée, oedème facial, chromodacryorrhée, émaciation, tremblements, convulsions cloniques, urine foncée, yeux pâles; DLM[b]=64 mg/kg.
Souris, ICR	5/sexe; 4-5 sem.	0, 500	IV[c]	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids corporel, pathologie clinique	Faiblesse des pattes, chute des poils; DLM[b]>500 mg/kg.
Rat, Fischer	5 F; 8-9 sem.	0, 16, 33, 45, 70, 90, 160	IV[c]	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids corporel, pathologie clinique	Toilettage médiocre, faiblesse des pattes, hypoactivité, selles molles, diarrhée, chute excessive des poils, émaciation, chromodacryorrhée, ptose, yeux pâles, DLM[b]=236 mg/kg
Chien, beagle	1/sexe; 8-10 mois	3, 12, 18, 24	IV[c]	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids corporel, consommation d'aliments, hématologie, valeurs biologiques.	Selles molles ou glaireuses, neutropénie réversible; DLM[b]>24 mg/kg.

[a] Solvant : *m*-crésol/phénol
[b] DLM = dose létale médiane
[c] Solvant : solution salée

Tableau 15 : Résultats des études de toxicité subchronique et chronique sur le chlorhydrate de gemcitabine

Espèce, souche	Nbre par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Études de toxicité subchronique						
Chien, beagle	4/sexe; 7-9 mois	0, 0,1, (1 f.p.j.) 1,5 (2 f.p.sem.)	IV	3 mois	Survie; obs. clin.; examens physique et ophtalmique; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; valeurs biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie.	Selles anormales; ↓ légère ou modérée réversible des leucocytes et des plaquettes dans le groupe recevant 1,5 mg/kg; ↓ minime réversible du nombre d'érythrocytes dans le groupe recevant 0,1 mg/kg; hypoplasie du thymus et des testicules ainsi que ↓ du pool de cellules myéloïdes post-mitotiques dans la moelle osseuse chez le groupe recevant 1,5 mg/kg.
Souris, $B6C3F_1$	15/sexe; 5-6 sem.	0, 1 (1 f.p.j.) 5, 20 (2 f.p.sem.) 40 (1 f.p.sem.)	IP	3 mois	Survie; obs. clin.; poids corporel; hématologie, valeurs biologiques, poids des organes; pathologie.	↓ hémoglobine, hématocrite, nombre d'érythrocytes et de leucocytes chez le groupe recevant 1 mg/kg; ↑ du poids de la rate et ↓ du poids des testicules; érythropoïèse splénique et spermatogenèse.
Études de toxicité chronique						
Souris, CD-1	30/sexe; 5-6 sem.	0, 0,5, (1 f.p.j.) 5 (2 f.p.sem.) 40 (1 f.p.sem.)	IP	6 mois; rétablissement 2 mois	Survie; obs. clin.; poids corporel; hématologie; valeurs biologiques, poids des organes; pathologie.	Mortalité (3), ↓ poids corporel; ↓ réversible du nombre d'érythrocytes et de lymphocytes, ↑ réversible de l'azote uréique sanguin et ↓ réversible des protéines totales, ↓ du poids des testicules, ↑ du poids de la rate, érythropoïèse splénique, ainsi que hypoplasie lymphoïde chez le groupe recevant 0,5 mg/kg; hypospermatogenèse partiellement réversible chez tous les mâles traités.
Souris, CD-1	15/sexe; 5-6 sem.	0, 0,006, 0,06, 0,3 (1 f.p.j.)	IP	6 mois; rétablissement 6 sem.	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; valeurs biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie.	Légère ↓ du poids corporel; ↓ réversible du nombre d'érythrocytes, ↓ poids des testicules; ↑ poids de la rate; hypospermatogenèse chez le groupe recevant 0,3 mg/kg; modifications partiellement réversibles de la rate et des testicules.
Chien, beagle	3-4/sexe; 7-9 mois	0, 0,004, 0,04, 0,2 (1 f.p.j.) 0,3 (1 f.p.sem.)	IV	6 mois; rétablissement 6 sem.	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; examens ophtalmique et physique; ECG; hématologie; valeurs biologiques; analyse des urines; poids des organes, pathologie.	Légère ↓ réversible du nombre d'érythrocytes chez le groupe recevant 0,2 mg/kg; légère ↓ du nombre de lymphocytes et de neutrophiles chez les groupes recevant 0,2 et 0,3 mg/kg.

Tableau 16 : Résultats des études de reproduction sur le chlorhydrate de gemcitabine

Espèce, souche	Nbre par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Souris, $B6C3F_1$	20 M; 5 sem.	0, 0,05, 0,5 (1 f.p.j.); 3,5, 10 (1 f.p.sem.)	IP	10 sem. avant l'accouplement et tout au long de l'accouplement	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; performance d'accouplement; fertilité; résorptions; paramètres fœtaux; poids et histopathologie des testicules.	↓ fertilité, implantations (0,5 mg/kg, 1 f.p.j.), ↓ poids des testicules, hypospermatogenèse (0,5 mg/kg/jour ainsi que 3,5 et 10 mg/kg/sem.).
Souris, CD-1	25 F; 9 sem.	0, 0,5, 0,25, 1,5 (1 f.p.j.)	IV	2 sem. avant l'accouplement et jusqu'au jour 6 de la gestation	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; performance d'accouplement; fertilité; résorptions; paramètres fœtaux; hématologie; poids des organes.	↓ viabilité fœtale; ↓ poids fœtal; ↑ % nanisme fœtal; légère ↑ de l'hématocrite; hémoglobine, VGM, TCMH; ↑ poids de la rate (1,5 mg/kg/jour).
Souris, CD-1	25 F (tératologie); 20 F (postnatal); adultes, vierges	0, 0,05, 0,25, 1,5 (1 f.p.j.)	IV	Jours 6 à 15 de la gestation	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; reproduction (F_0 et F_1); paramètres fœtaux; mensurations de la progéniture (F_0 et F_1); comportements de F_0 avant le sevrage et de F_1 après le sevrage; hématologie (F_0); pathologie (générations F_0 et F_1).	↑ écoulement vaginal et avortements; ↓ poids corporel, consommation d'aliments (1,5 mg/kg/jour). ↑ poids de la rate (0,05, 0,25, et 1,5 mg/kg/jour) ↓ poids du foie; ↑ poids du thymus; ↓ poids fœtal;↓ malformations fœtales (1,5 mg/kg). ↓ naissances vivantes, ↓ survie de la progéniture; ↓ poids de la progéniture (1,5 mg/kg/jour). ↓ poids relatif des ovaires dans tous les groupes F_1. ↓ réflexe de Moro chez les mâles F_1 (groupes recevant 0,05 et 1,5 mg/kg/jour). ↑ VGM, TCMH (0,25 et 1,5 mg/kg/jour).
Souris, CD-1	25 F; adultes, vierges	0, 0,05, 0,1, 0,25, 1,5 (1 f.p.j.)	IV	Jour 15 de la gestation au jour 20 du post-partum	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; poids des organes (F_0 et F_1);reproduction et mensurations de la progéniture (F_0 et F_1); comportement avant et après le sevrage; hématologie (F_0); pathologie (F_0 et F_1).	↓ viabilité fœtale; ↓ poids fœtal; ↑ malformations et déviations (0,1 mg/kg/jour), ↓ érythrocytes, hémoglobine, hématocrite (0,1 mg/kg/jour).
Lapin, Nouvelle-Zélande, blanc	20 F; adultes accouplées	0, 0,0015, 0,005, 0,1 (1 f.p.j.)	IV	Jours 6 à 18 de la gestation	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie, viabilité fœtale, poids fœtal, morphologie.	↓ viabilité fœtale, ↓ poids fœtal; ↑ malformations et déviations (0,1 mg/kg/jour), ↓ érythrocytes, hémoglobine, hématocrite (0,1 mg/kg/jour).

Tableau 17 : Résultats des études sur le pouvoir mutagène du chlorhydrate de gemcitabine

Type d'étude	**Espèce, cellules**	**Voie d'administration**	**Doses et concentrations**	**Résultats**
Ames	*Salmonella typhimurium, Escherichia coli*	Sans objet	125 à 5 000 µg/plaque	Négatif avec et sans activation
Synthèse d'ADN imprévue	Hépatocytes de rats adultes	Sans objet	0,5 à 1 000 µg/mL	Négatif
Mutation directe au locus de la thymidine kinase	Lymphome de souris L5178Y $TK^{+/-}$	Sans objet	0,001 à 0,06 µg/mL	Positif avec et sans activation métabolique
Échange de chromatides sœurs dans la moelle osseuse	Hamster chinois	Intrapéritonéale	3,125 à 50 mg/kg	Négatif
Aberration chromosomique	Ovaire de hamster chinois	Sans objet	0,005 à 0,03 µg/mL 0,04 à 0,1 µg/mL	Négatif avec et sans activation métabolique
Micronoyau	Souris, moelle osseuse	Intraveineuse	0, 0,1875, 0,375, 0,75 mg/kg	Positif

RÉFÉRENCES

1. Abbruzzese JL. Grunewald R, Weeks EA, Gravel D, Adarns T, Nowak B, Mineishi S, Tarassoff P, Satterlee W, Raber MN, Plunkett W. A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. *J Clin Oncol.* 1991;9:491-498.
2. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy in ovarian cancer: an overview of randomised clinical trials. *Br Med J* 1991; 303: 884 - 893.
3. Aisner J, Weinberg V, Perloff M et al. Chemotherapy versus chemo-immunotherapy (CAF v CAFVP v CMF each ± MER) for metastatic carcinorna of the breast: a CALBG study. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1523 -1533.
4. Andersen JS. Burris HA, Casper E, Clayman M, Green M, Nelson RL, Portenoy R, Rothenberg M, Tarassoff PG, Von Hoff DD. Development of a new system for assessing Clinical benefits for patients with advanced pancreatic cancer (meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1994; 13: A1600.
5. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI et al. Long-Term Survival in Metastatic Transitional-Cell Carcinoma and Prognostic Factors Predicting Outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3173-3181.
6. Bishop JF, Dewar J, Toner C, et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999;17(8):2355-2364.
7. Carmichael J, Fink U, Russell RCG, Spittle MF, Harris AL, Spiessi G, Blatter J. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* 1996; 73: 101-105.
8. Cartei G, Cartei F, Cantone A, Causarano D, Genco G, Tobaldin A et al. Cisplatin-cyclophosphamide-mitomycin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 794 - 800.
9. Casper ES, Green MR, Kelsen DP, Hellan RT, Brown TD, Flombaum CD, Trochanowski B, Tarassoff PG. Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs* 1994; 12: 29-34.
10. Coates A, Gebski V, Bishop JF et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. N Engl J Med 1987; 317: 1490 -1495.
11. Cormier Y, Bergeron D, Laforge J, et al. Benefit of polychemotherapy in advanced non-small cell lung bronchogenic carcinoma. Cancer 1982; 50: 845 - 849.
12. Cullen MH, Joshi R, Chetiyawardana AD, Woodroffe CM. Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in non-small cell lung cancer: treatment good enough to compare. Br J Cancer 1988; 58: 359 - 361.
13. Cullen MH. The MIC regimen in non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1993; 9 (suppl 2): 81-89.

14. Cummings FJ, Gelman R, Horton J. Comparison of CAF versus CMFP in metastatic breast cancer analysis of prognostic factors. J Clin Oncol 1985; 3: 932 - 940.

15. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 1993;1:673.

16. Donnadieu N, Paesmans M, Sculier J-P. Chemotherapy of non-small cell lung cancer according to disease extent: a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer.* 1991;7:243-252.

17. Evans WK. Management of metastatic non-small-cell lung cancer and a consideration of cost. *Chest.* 1993;103(1):68S-71S.

18. Evans WK. Rationale for the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1993;9(suppl. 2):S5-S14.

19. Genot JY, Tubiana-Hulin M, Tubiana-Mathieu N, Piperno-Neumann S. Gemcitabine and Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer: a Phase 2 Study in the First Line Setting. *Proc ASCO* 2002. 21(Part 2):44b.

20. Ginsberg RJ, Gris MG & Armstrong JG. in: Cancer: Principles and Practice of Oncology, Fourth Edition. Ed: Vincent De Vita Jr, Samuel Hellmann, Steven A Rosenberg. Philadelphia, JB Lippincott Co 1993; 673 - 723.

21. Green MR. Gemcitabine: We've reached the end of the beginning. *Semin Oncol* 1996; 23(5 SUPPL. 10): 99-100.

22. Grindey G et al. Cytotoxicity and antitumor activity of 2',2' difluorodeoxycytidine (gemcitabine). *Cancer lnvest.* 1990;8:313

23. Grunewald R, Abbruzzese JL, Tarassof P, Plunkett W. Saturation of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate accumulation by mononuclear cells during a phase I trial of gemcitabine. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1991 ,27:258-262.

24. Hanks GE, Myers CE, Scardino PT. Cancer of the Prostate. in: Cancer: Principles and Practice of Oncology, Fourth Edition. Ed: Vincent De Vita Jr, Samuel Hellmann, Steven A Rosenberg. Philadelphia, JB Lippincott Co 1993; 1073 -1113.

25. Hardy JR, Noble T, Smith IE. Symptom relief with moderate dose chemotherapy (mitomycin-C, vinblastine and cisplatin) in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1989; 60: 764 - 766.

26. Heinemann V, Hertel LW, Grindey GB, et al. Comparison of the cellular pharmacokinetics and toxicity of 2',2'-difluorodeoxycytidine and l-~-D-Arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res.* 1988;48:4024-403 l .

27. Heinemann V, Wilke H, Possinger K, Mergenthaler K, Clemens M, Konig HJ, Illiger HJ, Blatter J, Schallhorn A, Fink U. Gemcitabine and cisplatin: combination treatment for advanced and metastatic pancreatic carcinoma (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: A623.

28. Ihde DC, Minna JD. Non small cell lung cancer. Part II. Treatment. In: Haskell CM, ed. *Current Problems in Cancer.* St. Louis, MO: Mosby-Year Book Inc; 1991;109-153.

29. Ihde DC. Chemotherapy of lung cancer. N Engl J Med 1992; 327: 1434 -1441.

30. Ihde DC, Pass Hl, and Glatstein EJ. Small Cell Lung Cancer. in: Cancer Principles and Practice of Oncology, Fourth Edition. Ed: Vincent De Vita Jr, Samuel Hellmann, Steven A Rosenberg. Philadelphia, JB Lippincott Co 1993; 732 - 736.

31. Jaakkimainen L, Goodwin PJ, Pater J, Warde P, Murray N, Rapp E. Counting the costs of chemotherapy in a National Cancer Institute of Canada randomized trial in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1990;8:1301-1309.

32. Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European community and its member states. *Eur J Cancer.* 1990;26:1167-1256.

33. Lawrence TS, Chang EY, Hahn TM, Jertel LW, Shewach DS. Radiosensitization of pancreatic cancer cells by 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(4):867-872.

34. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, et al. 2005. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. Lung Cancer 47:69-80

35. Lenzi R, Fossella FV, Lee JS. Systemic treatment of non-small cell lung cancer. *Comp. Ther.* 1992;18:27-30.

36. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. 1992. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative study. J Clin Oncol 10(7): 1066-1073.

37. Moore M. Activity of gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma: a review. *Cancer* 1996; 78(3 SUPPL):633-638.

38. Moore M, Andersen J, Burris H, Tarasoff P, Green M, Casper E, Portenoy R, Modiano M, Cripps C, Nelson R. A randomized trial of gemcitabine (gem) versus 5FU as first-line therapy in advanced pancreatic cancer (meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:A473.

39. Nabholtz JM, Gelmon K, Bontenbal M, et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14(6):1858-1867.

40. Niyikiza C, Anderson JS Tarassoff PG, Rothenberg ML, Seitz DE, Nelson RL. Prognostic factors in a randomized trial of gemcitabine (GEM) versus 5-FU as first-line therapy in advanced pancreatic cancer and in pancreatic cancer patients failing 5-FU who receive gemcitabine (GEM) as a palliative therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15(32): A506.

41. Osoba D, Rusthoven JJ, Turnbull KA, Evans WK, Shepherd FA. Combination chemotherapy with bleomycin, etoposide, and cisplatin in metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1985;1 l: 1478-1485.

42. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, et al. Paclitaxel versus doxorubicin as firstline single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized study with cross-over. J Clin Oncol 2000;18(4):724-733.

43. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. 1999. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 49(1):33-64.

44. Peters GJ, Bergman AM, Ruiz van Haperen VW, Veerman G, Kuiper CM, Braakhuis BJ. 1995.

Interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro and in vivo. Semin Oncol 22 (4 Suppl 11):72-79.

45. Plunkett, et al. Increased cytotoxicity and therapeutic activity of 2',2' difluorodeoxycytidine (dFdC) over cytosine arabinoside (araC) in L 1210 leukernia. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 1988;29:352.

46. Poplin E, Thompson B, Whitacre M, Alsner J. Small cell carcinoma of the lung: influence of age on treatment outcome. *Cancer Treat Reports.* 1987;71:291-296.

47. Rapp E, Pater J, Willan A et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 1988; 6: 633 - 641.

48. Rothenberg ML. New developments in chemoherapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology* 1996; 10(9 SUPPL.): 18-22.

49. Rothenberg ML, Abbruzzese JL, Moore M, Portenoy RK, Robertson JM, Wanebo HJ. A rationale for expanding the endpoints for clinical trials in advanced pancreatic carcinoma *Cancer* 1996; 78 (3SUPPL.) 627-632.

50. Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, Anderseen JS, Portenoy RK, Burris HA, 3rd, Green MR. Tarassoff PG, Brown TD, Casper ES, Storniolo A-M., Von Hoff DD. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-fu-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996; 7(4): 347-353.

51. Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Ettinger DS et al. A randomised trial of the four most active regimens for metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 14 - 22.

52. Sandler AB, Buzaid AC. Lung cancer: a review of current therapeutic modalities. *Lung* 1992; 170: 249 - 265.

53. Samet J, Hunt WC, Key C, Humble CG, Goodwin JS. Choice of cancer therapy varies with age of patient. *JAAC*. 1986; 255: 3385-3390.

54. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. 2002. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 20: 4285-4291.

55. Scher HI, Bahnson R, Cohen S, et al. 1998. NCCN urothelial cancer practice guidelines. National Comprehensive Cancer Network. Oncology 12(7A):225-271.

56. Schnall SF, Macdonald JS. Chemotherapy of adenocarcinoma of the pancreas. *Semin Oncol*. 1996; 23(2): 220-228.

57. Shewach DS, Lawrence TS. Radiosensitization of human solid tumor cell lines with gemcitabine. *Semin Oncol* 1996; 23 (5 SUPPL 10): 65-71.

58. Skarin A. Diagnosis in Oncology. Journal of Clinical Oncology 2000; 18(3):693-698.

59. Smith RE, Brown AM, Mamounas EP, et al. Randomized trial of 3-hour versus 24-hour infusion of high-dose paclitaxel in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-26. J Clin Oncol 1999;17(11):3403-3411.

60. Sorensen JB. *Prognosis and Prognostic Factors in Adenocarcinoma of the Lung.* Kobenhavn:

Laegeforeningens Forlag; 1992.

61. Souhami RL and Law K. Longevity in small cell lung cancer. A report to the Lung Cancer Subcommittee of the United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research. *Br J Cancer* 1990; 61: 584 - 589.
62. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellerino R, Cormier Y, Ganz PA, Kaasa S, Pater JL, Quoix E, Rapp E, Tumarello D, Williams J, Woods BL, Bemard JP. Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet.* 1993; 342: 19-21.
63. Splinter TAW. Chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26: 1093 -1099.
64. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. 1989. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelial: efficacy and patterns of response and relapse. Cancer 64(12):2448-2458.
65. Tempero M, Capadano M, Tarassoff P. Dose escalation of gemcitabine in previously untreated patients with pancreatic adenocarcinoma (meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: A660.
66. Von Hoff DD. Gemcitabine: a case study for clinical benefit. *Semin Oncol* 1996; 23(5 SUPPL. 10): 1-2.
67. Winer EP, Morrow M, Osborne CK, et al. Malignant tumours of the breast. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer, principles & Practice of oncology. 6th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins. 2001; P1651-1717.
68. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO offset publications no. 48, Geneva 1979.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

GEMZAR®
Chlorhydrate de gemcitabine pour injection

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «Monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de GEMZAR et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur GEMZAR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Usage du médicament
GEMZAR est un médicament approuvé pour la chimiothérapie du :
- cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), seul ou en association avec un autre médicament,
- cancer du pancréas,
- cancer de la vessie, en association avec un autre médicament,
- cancer du sein, en association avec un autre médicament.

Action du médicament
GEMZAR est un médicament de chimiothérapie qui agit en perturbant la capacité des cellules à se diviser ou à croître. Ce genre de médicament agit à la fois sur des cellules en santé et des cellules cancéreuses. Comme les cellules cancéreuses se divisent ou croissent plus rapidement que la plupart des cellules en santé, les médicaments de chimiothérapie comme GEMZAR sont efficaces pour le traitement de divers cancers. Étant donné que le délai d'action de GEMZAR varie d'une personne à l'autre, votre médecin vous demandera comment vous vous sentez et procédera régulièrement à des examens et à des radiographies pour déterminer si GEMZAR est efficace.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament
Ne prenez pas GEMZAR si vous avez eu une réaction allergique ou d'hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients (voir «Ingrédients non médicinaux importants» ci-dessous).

Ingrédient médicinal
Chlorhydrate de gemcitabine

Ingrédients non médicinaux importants
Mannitol, acétate de sodium

Forme posologique
GEMZAR est offert en fioles contenant 200 mg ou 1 g de gemcitabine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- **GEMZAR ne doit être prescrit que par des médecins expérimentés dans la chimiothérapie.**
- **GEMZAR est réservé à l'administration intraveineuse.**
- **GEMZAR cause plus d'effets indésirables nocifs quand la perfusion dure plus de 60 minutes ou est administrée plus d'une fois par semaine.**
- **Comme toute chimiothérapie, le traitement par GEMZAR risque de causer des effets secondaires, qui sont parfois graves.**
- **GEMZAR produit couramment une baisse du nombre de cellules dans le sang, ce qui peut, dans les cas graves, faire augmenter le risque d'infection et de saignement.**
- **GEMZAR a été associé à un genre de pneumonie assez grave chez moins de 1 patient sur 1 000 et moins grave chez moins de 1 patient sur 100.**

AVANT de recevoir GEMZAR, dites à votre médecin si :
- Vous avez reçu une chimiothérapie ou avez eu une réaction allergique à une chimiothérapie par le passé;
- Vous êtes enceinte, vous projetez de devenir enceinte ou vous allaitez;
- Vous avez des problèmes de foie, de rein ou de moelle osseuse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

GEMZAR augmente la sensibilité du corps à la radiothérapie.

Il est très important que vous disiez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre comme Aspirin® (acide acétylsalicylique), les autres analgésiques et les vitamines. Ne manquez pas de parler à votre médecin avant de prendre un médicament quelconque.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle
Votre médecin élaborera votre plan de traitement par GEMZAR en fonction de vos besoins. Nous vous encourageons à discuter de ce plan de traitement avec votre médecin. Votre médecin prendra en considération de nombreux éléments avant de déterminer le plan de traitement qui vous convient. Votre médecin vous recommandera peut-être de sauter une dose en fonction de votre réaction à GEMZAR.

Surdose
GEMZAR sera administré sous la surveillance d'un médecin qualifié. Tout surdosage sera pris en charge par un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents anticancéreux.

Dose oubliée
Contactez votre médecin immédiatement pour de plus amples instructions.

EFFETS INDÉSIRABLES ET DIRECTIVES

Pendant les études cliniques sur GEMZAR, les effets indésirables étaient généralement maîtrisables. Environ 10 % des patients ont subi des effets indésirables suffisants pour justifier l'arrêt du traitement. Moins de 1 % des patients ont cessé leur traitement à cause d'un effet indésirable. La plupart des effets indésirables étaient réversibles et pouvaient être pris en charge avec une interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose ou les deux. Il est important que vous connaissiez les effets indésirables les plus fréquents pour pouvoir informer votre médecin de tout effet indésirable suspecté.

Vous devriez discuter avec votre médecin des effets indésirables possibles de GEMZAR avant de commencer ce traitement et si jamais vous croyez présenter un effet indésirable. Voir la liste d'effets indésirables possibles sous «Appelez votre médecin ou votre infirmière si vous avez» et dans le tableau des effets indésirables graves ci-dessous.

Durant les études cliniques sur GEMZAR, la principale raison de modifier la dose était un faible nombre de cellules dans le sang. Environ deux tiers des patients ont présenté une réduction de ces cellules. Chez environ un quart des patients, la réduction était importante. Pour en savoir plus, consultez votre médecin ou lisez la section sur les cellules du sang ci-dessous.

Un essoufflement peut apparaître ou s'aggraver au cours du traitement, en raison d'une évolution de la maladie ou, rarement, à cause d'un effet direct du médicament. Si un essoufflement apparaît ou s'aggrave, dites-le immédiatement à votre médecin traitant.

Les nausées et les vomissements étaient les effets indésirables les plus fréquents pendant les études cliniques sur GEMZAR. À peu près deux tiers des patients ont connu des nausées et des vomissements, qui étaient habituellement légers ou modérés. Une fièvre, une enflure, des éruptions cutanées et des symptômes pseudo-grippaux étaient d'autres effets indésirables fréquents.

Dans de rares cas, GEMZAR peut affecter le foie, surtout si la personne a des métastases (propagation du cancer) au foie ou des antécédents médicaux d'hépatite (inflammation du foie), d'alcoolisme ou de cirrhose (maladie du foie). Pour vérifier la santé de votre foie, faites analyser votre sang régulièrement, selon les directives de votre médecin.

Dans de rares cas, GEMZAR peut affecter les reins, surtout s'ils ne fonctionnent pas bien. Pour vérifier la santé de vos reins, faites analyser votre sang régulièrement, selon les directives de votre médecin.

Nombre de cellules dans le sang
Il arrive souvent que les médicaments de chimiothérapie causent un changement temporaire du nombre de cellules dans le sang. Cet effet est peut-être plus fréquent chez les personnes de plus de 65 ans et chez les femmes. Votre sang sera analysé avant chaque dose de GEMZAR pour surveiller le nombre de cellules dans le sang.

Si votre nombre de cellules dans le sang change, suivez les conseils de votre médecin, par exemple :

Globules blancs
- Si votre nombre de globules blancs baisse, vous pourriez avoir de la difficulté à lutter contre les infections.
- Évitez les foules et les personnes atteintes d'un rhume ou d'une autre maladie.
- Appelez votre médecin si votre température dépasse 38 °C.
- Prenez bien soin de votre bouche pour réduire le risque d'infection.

Globules rouges
- Si votre nombre de globules rouges baisse, vous pourriez ressentir de la fatigue ou de la faiblesse. S'il baisse trop, votre médecin pourrait recommander une transfusion de globules rouges.
- Reposez-vous aussi souvent que nécessaire.
- Essayez d'avoir une alimentation équilibrée.

Plaquettes
- Si votre nombre de plaquettes baisse, votre sang pourrait coaguler plus lentement que d'habitude et vous pourriez avoir des saignements ou des bleus. Si le nombre de plaquettes est très bas, on administre parfois une transfusion de sang.
- Évitez les coupures, les bosses et les bleus (par exemple. évitez les sports de contact et utilisez un rasoir électrique).
- Comme l'acide acétylsalicylique peut influencer les plaquettes, vous devriez éviter d'en prendre pendant votre chimiothérapie sauf indication contraire de votre médecin.

Appelez votre médecin ou votre infirmière si vous avez :
- un bleu ou un saignement inhabituel
- mal autour du site de perfusion
- mal à la bouche ou à la gorge
- une enflure prolongée ou désagréable
- une diarrhée grave, c'est-à-dire trois selles liquides ou plus par jour depuis plus de 24 heures
- une constipation grave depuis trois jours, qui n'a pas été soulagée par des laxatifs
- un engourdissement ou des picotements dans les mains ou les pieds

- des vomissements pendant plus de 24 heures après le traitement
- des changements de peau, en particulier des éruptions ou des réactions possiblement allergiques
- voir aussi le tableau sur les effets indésirables graves ci-dessous

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET DIRECTIVES

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre infirmière	
		Seulement dans les cas graves	**Dans tous les cas**
Très fréquent	Diarrhée		✓
	Enflure		✓
	Vomissements	✓	
Fréquent	Température dépassant 38 °C ou grands frissons		✓
	Fatigue	✓	
Peu fréquent	Essoufflement		✓
Très rare	Réactions cutanées, comme des ampoules		✓

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Advenant un effet inattendu au cours du traitement par GEMZAR, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

La manipulation et la conservation de GEMZAR sont limitées aux professionnels de la santé qualifiés.

Gardez GEMZAR hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez avoir eu une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

par téléphone (sans frais) : 866 234-2345
par télécopieur (sans frais) : 866 678-6789
par courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

par la poste :

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0201C2
Ottawa (Ontario) K1A 1B9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez parler avec votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

GEMZAR est fabriqué par : Eli Lilly Canada Inc.

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.

On peut se procurer ce dépliant et la monographie de produit complète, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, en appelant Eli Lilly Canada Inc., au 1 888 545-5972, ou en visitant son site Web, à l'adresse suivante : www.lilly.ca.

Si vous désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous en premier lieu à votre médecin ou à votre pharmacien, ou encore à Eli Lilly Canada Inc.

Dernière révision : Le 2 février 2006