

**Version 29/04/2020**

## **Recensement des modifications des protocoles de chimiothérapie anticancéreuse qui peuvent être proposés aux patients dans le contexte COVID-19**

### Sources documentaires :

- Recommandations de la Société Française d'Immunothérapie des Cancers (FITC) et du Groupe d'Immuno-oncologie d'Unicancer (GIO) concernant le traitement par immunothérapie de patients atteints de cancer dans le contexte d'épidémie de coronavirus SARS-CoV-2 - 24 mars 2020 [lien](#)
- Propositions de prise en charge des patients dans le contexte de la pandémie COVID-19 - groupe d'experts Groupe d'Oncologie SPLF et IFCT - 18 mars 2020 [lien](#)
- Recommandations SFGM-TC concernant le coronavirus (SARS CoV-2) - 19 mars 2020 [lien](#)
- Communiqué d'information « FNEHAD et UNICANCER rappellent les principes des prises en charge par les HAD des patients justifiant une chimiothérapie IV durant la crise épidémique du Covid19 » - 23 mars 2020 (cf annexe 1)
- RCP OPDIVO® - mise à jour 30/01/2020
- RCP KEYTRUDA® - mise à jour 20/11/2019
- RCP TECENTRIQ® - mise à jour 23/10/2019
- RCP IMFINZI® - mise à jour 23/01/2020
- RCP HERCEPTIN® - mise à jour 14/10/2019
- RCP AVASTIN® - mise à jour 11/03/2020

Ce document a pour objectif de recenser les modifications des protocoles de chimiothérapie anticancéreuse qui peuvent être proposés aux patients dans le contexte de l'épidémie COVID-19, afin de limiter le temps de présence des patients au sein de l'établissement de santé.

Il a été notamment établi à partir des différentes sources documentaires disponibles (INCa, sociétés savantes, Résumés des Caractéristiques des Produits).

Dans le cas où les préconisations relèvent de situations hors Autorisation de Mise sur le Marché (hors AMM), notamment en cas d'adaptation de la posologie non prévue par le RCP du médicament, celles-ci doivent respecter les obligations applicables aux prescriptions hors AMM, et notamment, en application de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique :

- Information du patient que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son AMM, des risques encourus et des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament
- Inscription sur l'ordonnance de la mention : " Prescription hors autorisation de mise sur le marché "
- Motivation de la prescription dans le dossier médical du patient.

## **1. Modalités de codage des indications liste en sus (LES) des médicaments faisant l'objet d'une adaptation de posologie dans le contexte COVID-19**

Conformément à la notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités inscrites sur la liste en sus, les médicaments pris en charge en sus des GHS pour au moins une de leurs indications et faisant l'objet d'une prescription selon une posologie adaptée non conforme au RCP du médicament, doivent être codés dans le PMSI avec le code indication correspondant à l'AMM du médicament.

## **2. Immunothérapies anticancéreuses**

La Société Française d'Immunothérapie des Cancers (FITC) et le Groupe d'Immuno-oncologie d'Unicancer (GIO) ont émis des recommandations concernant le traitement par immunothérapie de patients atteints de cancer dans le contexte COVID-19 :

Pour les patients asymptomatiques avec un test SARS-CoV-2 négatif ou les patients asymptomatiques avec un statut SARS-CoV-2 inconnu, la recommandation générale est la poursuite de leur traitement d'immunothérapie conformément au protocole thérapeutique ou aux conditions prévues par l'autorisation de mise sur le marché, avec néanmoins **nécessité d'évaluation du rapport bénéfice/risque au cas par cas entre le patient et son médecin** afin de discuter du maintien du traitement, d'un report ou un espacement des injections d'immunothérapies :

- Un arrêt des traitements peut être considéré chez les patients en réponse complète ou partielle après un an de traitement par anticorps anti-checkpoint.
- En dehors des essais cliniques, dans le cadre des prescriptions en monothérapie de routine (AMM/ATU), une augmentation des posologies associées à un allongement des intervalles d'injection pourra être proposée aux patients en maladie stable ou à moins d'un an de traitement par anticorps anti-checkpoint afin de limiter leurs déplacements & séjours hospitaliers

Par ailleurs, un groupe d'experts Groupe d'Oncologie SPLF et IFCT ont émis des propositions d'adaptation de prise en charge des patients atteints de cancers bronchiques et mésothéliomes.

Le tableau ci-dessous détaille pour chaque médicament concerné les modifications de posologies et intervalles d'injection recommandées.

Ces adaptations de posologie ne sont pas parfois pas conformes à l'AMM des médicaments.

| <b>Adaptations des posologies et intervalles d'injection possibles chez les patients hors essai clinique, en monothérapie de traitement, en maladie stable ou à moins d'un an de traitement</b> |                                    |  |
|---|------------------------------------|--|
| Médicament et type de cancer concerné par une monothérapie  | Posologie de l'AMM en monothérapie | Posologie adaptée selon recommandations FITC / GIO (hors AMM)  |
| <b>Nivolumab (OPDIVO®)</b><br><br><i>Cancer bronchique non à petites cellules</i><br><i>Carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures</i><br><i>Lymphome de Hodgkin</i>            | 240 mg toutes les 2 semaines       | <b>4 mg/kg toutes les 4 à 6 semaines</b><br><br><i><b>NB : Recommandation SPLF/IFCT pour cancer bronchique non à petites cellules : 480 mg toutes les 4 semaines (AMM)</b></i> |

| <b>Adaptations des posologies et intervalles d'injection possibles chez les patients hors essai clinique, en monothérapie de traitement, en maladie stable ou à moins d'un an de traitement</b> |   |   |
|---|---|---|
| <b>Nivolumab (OPDIVO®)</b><br><i>Mélanome<br/>Carcinome à cellules rénales</i>  | 480 mg toutes les 4 semaines  | <b>4 mg/kg toutes les 4 à 6 semaines</b>  |
| <b>Pembrolizumab (KEYTRUDA®)</b><br><i>Cancer bronchique non à petites cellules<br/>Mélanome<br/>Carcinome urothélial</i>   | 200 mg toutes les 3 semaines ou<br>400 mg toutes les 6 semaines                   | <b>4 mg/kg toutes les 4 à 6 semaines</b><br><i><b>NB : Recommandation SPLF/IFCT pour cancer bronchique non à petites cellules : 400 mg toutes les 6 semaines (AMM)</b></i>            |
| <b>Atezolizumab (TECENTRIQ®)</b><br><i>Cancer bronchique non à petites cellules<br/>Cancer bronchique à petites cellules</i>  | 1200 mg toutes les 3 semaines<br><i>(source : RCP de la forme dosée à 840 mg)</i> | <b>20mg/kg toutes les 4 à 6 semaines*</b><br><i><b>NB : Recommandation SPLF/IFCT pour cancer bronchique non à petites cellules : maintien 1200 mg toutes les 3 semaines (AMM)</b></i> |

\*Concernant l'atezolizumab (TECENTRIQ®), le RCP de la forme dosée à 840 mg conduit également à proposer, pour le CBNPC, la posologie de 1680 mg toutes les 4 semaines.

| <b>Cas particulier : association anti-PD1 + anti-CTLA4</b>           |  |   |
|--|--|---|
| Médicament et type de cancer   | Posologie de l'AMM   | Posologie adaptée selon recommandations FITC / GIO  |
| <b>Nivolumab (OPDIVO®) + Ipilimumab (YERVOY®)</b><br><i>Mélanome</i> | 4 premiers cycles (association) :<br>- nivolumab : 1 mg/kg<br>- ipilimumab : 3 mg/kg toutes les 3 semaines                   | <b>Pas de modification de posologie recommandée pour les 4 cycles d'induction</b><br><br><b>En revanche la prescription de cette combinaison devra être discutée en fonction des facteurs de risque et des comorbidités du patient :</b><br><a href="https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/new_hcsp-sars-cov-2_patients_fragiles_v3.pdf">https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/new_hcsp-sars-cov-2_patients_fragiles_v3.pdf</a> |
|  | Cycles suivants (nivolumab en monothérapie) :<br>nivolumab : 240 mg toutes les 2 semaines ou<br>480 mg toutes les 4 semaines | <b>4 mg/kg toutes les 4 à 6 semaines (hors AMM)</b>   |

Concernant la spécialité pharmaceutique IMFINZI® (durvalumab), anciennement sous ATU/post-ATU et prise en charge en sus des GHS dans son indication d'AMM depuis le 23/04/2020, il peut être envisagé de procéder à l'adaptation de posologie suivante dans le traitement des CBPNC en monothérapie, conformément à la recommandation SPLF/IFTC et en lien avec l'étude CASPIAN\* :

| Médicament et type de cancer  | Posologie de l'AMM             | <u>Adaptation de posologie pouvant être envisagée (hors AMM)</u> |
|---|--------------------------------|--|
| Durvalumab (IMFINZI®)<br><br>Cancer Bronchique non à petites cellules | 10 mg/kg toutes les 2 semaines | <b>1 500 mg toutes les 4 semaines</b>                            |

\*Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial

Ci-dessous une bibliographie complémentaire concernant les immunothérapies anticancéreuses :

X. Zhao (2020). *Model-based evaluation of the efficacy and safety of nivolumab once every 4 weeks across multiple tumor types.* Annals of Oncology, Volume 31, Issue 2, February 2020, Pages 302-309

Lors du Symposium de l'ASCO 2019, Edward B.Garon a présenté une analyse intermédiaire de l'efficacité et de l'innocuité de l'essai CheckMate 384

- essai international de phase IIIb / IV randomisé en ouvert, évaluant des doses de nivolumab moins fréquentes —480 mg toutes les 4 semaines contre 240 mg toutes les 2 semaines — chez 329 patients avec CBNPC avancé et traitement antérieur par nivolumab toutes les 2 semaines
- Analyse intermédiaire : Nivolumab 480 mg toutes les 4 semaines a montré une efficacité et une innocuité similaires à 240 mg toutes les 2 semaines chez les patients avec contrôle de la maladie sous nivolumab, soutenant l'utilisation potentielle de 480 mg toutes les 4 semaines comme option de dosage plus pratique pour la seconde thérapie en ligne

### **3. Car-T cells**

Concernant les cellules CAR-T, les recommandations SFGM-TC concernant le coronavirus (SARS CoV-2) du 19 mars 2020 indiquent que « les indications sont souvent urgentes et difficiles à repousser. En fonction du risque de développer un CRS (syndrome de relargage des cytokines) ou une neurotoxicité importante, il est recommandé de prendre contact avec les services de réanimation disponibles afin d'anticiper les possibilités d'accueil. Au final, il vous reviendra de juger en fonction de la balance bénéfices/risques s'il faut ou pas administrer cette thérapie avec le risque qu'il n'y ait pas de lit de réanimation d'aval. »

### **4. Autres médicaments anticancéreux**

Le tableau ci-dessous comprend des modifications de posologie ou de modalités d'administration qui peuvent être proposés aux patients afin de limiter leur venue dans les établissements de santé, en lien avec les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) des médicaments concernés.

Ces adaptations de posologie sont conformes à l'AMM des médicaments.

| Médicament/Protocole  | Posologie de l'AMM   | Adaptation de posologie pouvant être envisagée  |
|---|--|---|
| <b>Trastuzumab IV (HERCEPTIN IV® et biosimilaires)</b><br><br><i>Cancer du sein précoce et métastatique</i> | Administration hebdomadaire (dose de charge : 4 mg/kg puis 2 mg/kg)<br>ou<br>Toutes les 3 semaines (dose de charge : 8 mg/kg puis 6 mg/kg) | <b>Privilégier l'administration toutes les 3 semaines :</b><br><b>dose de charge : 8 mg/kg puis 6 mg/kg</b> |
| <b>Bevacizumab (AVASTIN®)</b><br><br><i>Cancer colorectal métastatique</i>                                  | 5 mg/kg ou 10 mg/kg toutes les 2 semaines<br>ou<br>7,5 mg/kg ou 15 mg/kg toutes les 3 semaines   | <b>Privilégier l'administration toutes les 3 semaines :</b><br><b>7,5 mg/kg ou 15 mg/kg</b>                 |
| <b>Bevacizumab (AVASTIN®)</b><br><br><i>Cancer du sein métastatique</i>                                     | 10 mg/kg toutes les 2 semaines<br>ou<br>15 mg/kg toutes les 3 semaines   | <b>Privilégier l'administration toutes les 3 semaines :</b><br><b>15 mg/kg</b>                              |

Par ailleurs, des adaptations de mode de dispensation, d'administration et de prise en charge peuvent être envisagés afin de limiter le temps de présence et/ou la fréquence de venue des patients, par exemple :

- Favoriser le recours à l'utilisation des diffuseurs afin de favoriser la sortie des patients
- Favoriser le recours aux chimiothérapies orales lorsque cela est possible
- Dispensation adaptée pour les formes orales
- Passage à la voie sous-cutanée pour limiter le temps de présence des patients au sein de l'établissement de santé
- Favoriser le recours à l'HAD, dans le respect des conditions du communiqué d'information FNEHAD/UNICANCER du 23/03/2020 (cf annexe 1), notamment pour les formes sous-cutanées de trastuzumab (HERCEPTIN®) avec respect des conditions de surveillance



#### COMMUNIQUE D'INFORMATION

Paris, le 23 mars 2020

### FNEHAD et UNICANCER rappellent les principes des prises en charge par les HAD des patients justifiant une chimiothérapie IV durant la crise épidémique du Covid19

1. Les indications de chimiothérapie par voie IV, à domicile ou en centre, doivent être pesées/évaluées en terme de bénéfice/risque au vu des contraintes actuelles (telles que déplacement, disponibilité des praticiens et soignants, et risque infectieux) liées à la crise sanitaire.
2. Dans la mesure des données scientifiques d'équivalence, les options de remplacer les traitements IV par les traitements per os, ou de différer la mise en œuvre d'une chimiothérapie IV (par exemple adjuvante) doivent être discutées par le praticien qui suit le patient concerné.
3. Les traitements curatifs IV doivent être initiés et conduits selon les recommandations de pratiques nationales et internationales.
4. Il n'est pas souhaitable que des équipes, sans expertise acquise avant la crise actuelle, mettent en place une organisation de chimiothérapie à domicile pendant cette phase épидémique, cette organisation ne pouvant s'improviser dans un tel contexte. De même, il n'est pas souhaitable que des équipes d'HAD aussi habituées soient-elles à l'administration de chimiothérapies IV, initient de nouveaux protocoles, qui n'auraient pas été maîtrisés auparavant.
5. Il est en revanche possible, pour une équipe HAD expérimentée à pratiquer la chimiothérapie IV à domicile, d'élargir ses prises en charge dès le J1 de la cure afin d'alléger les hôpitaux de jour. La validation clinique de ce J1 est à organiser en accord avec l'oncologue référent.
6. Les téléconsultations médicales et infirmières doivent être privilégiées pour le suivi des chimiothérapies à domicile.

[www.unicancer.fr](http://www.unicancer.fr)

**CONTACT FNEHAD**  
Laure Boissarie-Lacroix  
[l.boissarie-lacroix@fnehad.fr](mailto:l.boissarie-lacroix@fnehad.fr)  
01 40 09 68 49

**CONTACT UNICANCER**  
Valerie Perrot-Egret  
[Presse@unicancer.fr](mailto:Presse@unicancer.fr)  
06 09 87 02 20