



Référentiels de bon usage

hors GHS

Oncologie thoracique

Juillet 2007



SOMMAIRE

<i>Préambule</i>	3
<i>Précisions concernant le Référentiel de Bon Usage en Oncologie Thoracique.....</i>	4
<i>Tableau de synthèse de l'évaluation en Oncologie Thoracique</i>	5
<i>Référentiels de bon usage</i>	8
ALIMTA® (Pemetrexed)	9
AVASTIN® (Bevacizumab)	11
CAMPTO® (Irinotecan)	14
ELOXATINE® (Oxaliplatine)	15
ERBITUX® (Cetuximab)	16
FARMORUBICINE® (Epirubicine)	17
GEMZAR® (Gemcitabine)	18
HYCAMTIN® (Topotecan)	19
NAVELBINE® (Vinorelbine) Injectable	20
NAVELBINE® (Vinorelbine) per os	21
TAXOL®, PAXENE® et génériques (Paclitaxel)	22
TAXOTERE® (Docetaxel)	30
TOMUDEX® (Raltitrexed)	35
<i>Situations hors-AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque</i>	
ÉTAT DES DONNEES DISPONIBLES AU 04/07/07	36
<i>Experts et groupes de travail ayant participé à ces travaux</i>	52

Préambule

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

Ce référentiel s'inscrit dans le cadre du bon usage des médicaments de la liste des produits financés en sus des groupements homogènes de séjour à l'hôpital (liste hors GHS), tel que défini par le décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au « contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations, mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale ».

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

Pour chaque médicament, trois catégories de situations sont identifiées :

- I. Autorisation de mise sur le marché (AMM)
- II. Situation temporairement acceptable : protocole thérapeutique temporaire (PTT)
- III. Situation non acceptable : rapport bénéfice/risque défavorable

Pour les classes II et III, cette classification est attribuée au référentiel sur la base de l'analyse des données cliniques disponibles à la date du 30 avril 2007. Cette classification est sujette à réévaluation en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques. En tout état de cause, les protocoles thérapeutiques temporaires sont établis pour une durée maximale de 4 ans, et feront l'objet de réévaluations à intervalles réguliers.

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

Forme de présentation :

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

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

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

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

De façon pratique, il est donc nécessaire :

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

Généralités :

- Les situations cliniques identifiées ont été les suivantes :
 - Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :
 - *CBNPC en situation adjuvante*
 - *CBNPC localement avancé non résecable ou non opérable (radiothérapie- chimiothérapie concomitante)*
 - *CBNPC localement avancé ou métastatique en première ligne*
 - *CBNPC localement avancé ou métastatique après chimiothérapie(s) antérieure(s)*
 - *CBNPC localement avancé ou métastatique en rechute*
 - Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) :
 - *CBPC limité au thorax*
 - *CBPC diffus*
 - *CBPC après chimiothérapie(s) antérieure(s)*
 - Mésothéliome :
 - *Mésothéliome pleural malin résecable*
 - *Mésothéliome pleural malin non résecable en première ligne*
 - *Mésothéliome pleural malin non résecable après chimiothérapie(s) antérieure(s)*
- Le classement des indications des diverses molécules hors GHS a été déterminé en s'appuyant entre autres sur la réflexion conduite par le board POUMON de l'INCa sur les stratégies thérapeutiques.
- L'attitude thérapeutique consistant à administrer un traitement médicamenteux avant le geste chirurgical couramment appelée « traitement néo-adjuvant » ne constitue pas une situation clinique susceptible d'être classée dans le référentiel. Elle est considérée comme pouvant être une option thérapeutique dans le cadre d'un traitement en situation adjuvante.

Concernant l'oncologie thoracique, le concept de chimiothérapie néoadjuvante a été validé par le board des pathologies pulmonaires à l'INCA. La décision éventuelle de proposer une chimiothérapie néoadjuvante doit être prise en RCP.
- D'une manière générale, les schémas posologiques ou séquentiels différents de ceux préconisés dans les AMM ne sont pas évalués par le référentiel, à l'exception de ceux dont le rapport bénéfices-risques est défavorable (classement en III) ou lorsque le choix d'un autre schéma représenterait une perte de chance pour le patient.

ONCOLOGIE THORACIQUE	I	II	III
<p>ALIMTA® (Pemetrexed)</p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES</i> Adjuvant Radio chimio Localement avancé ou métastatique 1^{ère} ligne Localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure</p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE À PETITES CELLULES</i></p> <p><i>MESOTHELIOME * en 1^{ère} ligne ** en association à carboplatine si contre-indication documentée à cisplatine *** autres lignes</i></p>	X		
<p>AVASTIN® (Bevacizumab)</p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES</i> Adjuvant Radio chimio Localement avancé ou métastatique 1^{ère} ligne Localement avancé ou métastatique après chimiothérapie(s) antérieure(s) * dans les formes épidermoïdes ou à potentiel hémorragique important</p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE À PETITES CELLULES</i></p> <p><i>MESOTHELIOME</i></p>			X* X* X* X*
<p>CAMPTO® (Irinotecan)</p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES</i></p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE À PETITES CELLULES</i></p>			
<p>ELOXATINE® (Oxaliplatine)</p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES</i></p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE À PETITES CELLULES</i></p> <p><i>MESOTHELIOME</i></p>			

<p>ERBITUX® (Cetuximab)</p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES</i></p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE À PETITES CELLULES</i></p> <p><i>MESOTHELIOME</i></p>			
<p>FARMORUBICINE® (Epirubicine)</p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE À PETITES CELLULES</i></p> <p><i>MESOTHELIOME</i></p> <p><i>TUMEURS EPITHELIALES THYMIQUES</i></p>	X		
<p>GEMZAR® (Gemcitabine)</p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES</i> Adjuvant Radio chimiothérapie concomittante Localement avancé ou métastatique * en triple association</p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE À PETITES CELLULES</i></p> <p><i>MESOTHELIOME</i></p>	X		X
<p>HYCAMTIN® (Topotecan)</p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES</i></p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE À PETITES CELLULES</i> * en rechute, lorsque la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée ** autres situations</p> <p><i>MESOTHELIOME</i></p>	X*		

<p>NAVELBINE® (Vinorelbine) INJECTABLE</p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES</i></p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE À PETITES CELLULES</i></p> <p><i>MESOTHELIOME</i></p>	X		
<p>NAVELBINE® (Vinorelbine) PER OS</p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES</i> Localement avancé ou métastatique en monothérapie</p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE À PETITES CELLULES</i></p> <p><i>MESOTHELIOME</i></p>	X		
<p>TAXOL®, PAXENE® et génériques (Paclitaxel)</p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES</i> Adjuvant Radio chimio Localement avancé ou métastatique 1^{ère} ligne Localement avancé ou métastatique après chimiothérapie(s) antérieure(s) <i>* en association à gemcitabine ou carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine</i> <i>** en association à carboplatine + gemcitabine ou en association à oxaliplatine</i></p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE À PETITES CELLULES</i> <i>***en association avec sel de platine + étoposide</i></p> <p><i>MESOTHELIOME</i></p>	X	X X*	X***
<p>TAXOTERE® (Docetaxel)</p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES</i> Adjuvant Radio chimio Localement avancé ou métastatique 1^{ère} ligne Localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure <i>* en association à gemcitabine ou carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine</i></p> <p><i>CANCER BRONCHIQUE À PETITES CELLULES</i></p> <p><i>MESOTHELIOME</i></p>	X X	X*	

TOMUDEX® (Raltitrexed)

CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

CANCER BRONCHIQUE À PETITES CELLULES

MESOTHELIOME

Pemetrexed ALIMTA (Oncologie thoracique)

	<p>DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : PEMETREXED</p> <p>NOM COMMERCIAL : ALIMTA</p> <p>LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : LILLY FRANCE</p>	<p>Classe ATC : L01BA04 Code UCD : 926177-1 Présentation : Pdr. Inj. 500mg Prix CEPS JO 24/12/04 : 1 200€</p>
	<p>Version : 1 Date : Juin 2007 Date de révision : Historique des modifications :</p>	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Alimta, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure.

Alimta est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure.

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES

Mésothéliome pleural malin non résécable chez des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure, en association à carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique

COMMENTAIRE

Concernant l'indication de pemetrexed dans le CBNPC, la notion d'au moins une chimiothérapie antérieure s'entend dans le libellé d'AMM.

ARGUMENTAIRE

Argumentaire sur les situations temporairement acceptables (II)

Mésothéliome pleural malin non résécable chez des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure, en association à carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine.

Ce protocole temporaire se base sur les données présentées par l'étude de Ceresoli et col. publiée en 2006 et donc le résumé est présenté ci-après :

Auteur principal + année	Type d'étude Nombre de patients	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Résultats
Ceresoli et col., JCO 2006	Phase II multicentrique non comparative 102 patients atteints d'un mésothéliome malin non résecable et non prétraités	Pemetrexed 500 mg/m ² + carboplatine (AUC = 5) tous les 21 jours.	Survie globale Taux de réponse Survie sans progression	Survie globale : 12. 7 mois Taux de réponse objective : 19 /102 (18.6 %) Délai sans progression de la maladie : 6.5 mois

La toxicité a été principalement hématologique avec la survenue de neutropénies de grade 3 ou 4 dans 9.7 % du total de cycle ou d'anémies de grade 3 ou 4 dans 3.5 % du total de cycle.

Cet essai rapporte des résultats assez comparables par rapport à ceux observés chez des patients traités par l'association pemetrexed-cisplatine² que ce soit en terme d'efficacité (médiane de survie de 12.1 mois et survie sans progression de 5.7 mois pour pemetrexed-cisplatine) ou de tolérance.

En conclusion, l'association pemetrexed- carboplatine peut être considérée comme une alternative acceptable en cas de contre-indication documentée à cisplatine dans le traitement du mésothéliome malin non résecable chez des patients non prétraités.

Expertise de la sécurité et de la tolérance : L'association pemetrexed-carboplatine présente un spectre de toxicité moins important par rapport des données retrouvées dans le RCP pemetrexed-cisplatine. En cas de contre-indication au cisplatine, il n'y a pas d'objection de sécurité concernant l'utilisation du carboplatine.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Del Conte G, Ceribelli A, Bearz A, Morengi E, Cavina R, Marangolo M, Parra HJ, Santoro A. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2006 Mar 20;24(9):1443-8.
2. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003 Jul 15;21(14):2636-44.

Bevacizumab AVASTIN (Oncologie thoracique)

 <p>INSTITUT NATIONAL DU CANCER</p>	<p>DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE: BEVACIZUMAB</p> <p>NOM COMMERCIAL : AVASTIN</p> <p>LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : ROCHE</p>	<p>Classe ATC : L01XC07 Codes UCD : 926110-4 ; 926111-0 Présentation : 25mg/ml, fl 4ml et 16 ml Prix CEPS JO 22/09/05 : 348,10 € et 1 280,95 €</p>
 <p>afssaps Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé</p>	<p>Version : 1 Date : Juin 2007 Date de révision : Historique des modifications :</p>	 <p>HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ</p>

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Pas de situation actuellement admise en oncologie thoracique

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES

Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) dans les formes épidermoïdes ou à potentiel hémorragique important

Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)

COMMENTAIRES

Une étude de phase III multicentrique, randomisée (ECOG) a été conduite pour comparer l'association bevacizumab (15 mg/kg à J1 toutes les 3 semaines) + carboplatine (AUC = 6) + paclitaxel (200 mg/m²) *versus* carboplatine (AUC = 6) + paclitaxel (200 mg/m²), chez 855 patients (424 avec bevacizumab *versus* 431) atteints d'un CBNPC non épidermoïde, sur 6 cycles.

Dans le groupe bevacizumab, la survie a été de 12.5 mois *versus* 10.2 mois (p = 0.0075) ; le taux de réponse : 27 % *versus* 10 % (p < 0.0001) et le délai sans progression de la maladie : 6.4 mois *versus* 4.5 mois (p < 0.0001).

L'incidence d'hémorragie a été plus élevée dans le groupe bevacizumab : 4.5 % *versus* 0.7 %. Il y a eu 10 décès liés au traitement : tous dans le groupe bevacizumab dont 5 dus à une hémoptysie.

Résumé de l'étude :

Auteur principal + année	Type d'étude Nombre de patients	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Résultats
Sandler 2005 Nejm Dec 2006	Phase III randomisée, multicentrique (ECOG) 855 patients atteints d'un CBNPC non épidermoïdes stade IIIB ou IV et non prétraités	Bras 1 (424 patients) : bévacizumab (15 mg/kg à J1 toutes les 3 semaines) + carboplatine (AUC = 6) + paclitaxel (200 mg/m ²) sur 6 cycles. Bras 2 (431 patients) : carboplatine (AUC = 6) + paclitaxel (200 mg/m ²), sur 6 cycles.	Survie globale Taux de réponse Survie sans progression	Survie globale : - Gpe bévacizumab : 12.5 mois - Gpe témoin : 10.2 mois (p = 0.0075) Taux de réponse : - Gpe bévacizumab : 27 % - Gpe témoin : 10 % (p < 0.0001) Délai sans progression de la maladie : Gpe bévacizumab : 6.4 mois Gpe témoin : 4.5 mois (p < 0.0001).

En conclusion, cette étude montre chez les patients présentant un CBNPC non épidermoïde une augmentation des taux de réponse et du délai médian jusqu'à progression de la maladie. L'incidence des hémorragies est plus élevée dans le groupe bévacizumab.

Une étude européenne a été conduite pour comparer l'association bevacizumab – cisplatine – gemcitabine par rapport à cisplatine-gemcitabine (Essai AVAIL). Les résultats ont été présentés en juin 2007 au congrès de l'ASCO.

Cet essai de phase III a confirmé dans le CBNPC avancé, le bénéfice sur la survie sans progression et sur le taux de réponse de bevacizumab associé à la gemcitabine et au cisplatine (GC). Les résultats ont été comparables avec les deux doses de bevacizumab (7,5 mg/kg et 15 mg/kg). Dans cet essai la tolérance de l'association GC au bevacizumab (7,5 mg/kg et 15 mg/kg) a été acceptable avec des taux faibles d'hémoptysies/hémorragies pulmonaires graves (0.6%) dans le groupe placebo, 5 (1.5%) dans le groupe bevacizumab 7,5mg, 3 (0.9%) dans le groupe bevacizumab 15mg.

Les données sur la survie globale sont non disponibles à ce jour.

Sur la base de ces essais, un dossier de demande d'AMM a été déposé et est en cours d'examen par l'EMA et l'AFSSAPS.

Argumentaire sur les situations non acceptables (III) :

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) dans les formes épidermoïdes ou à potentiel hémorragique important

* L'étude de phase II randomisée (Johnson 2004) a comparé l'association bévacizumab + carboplatine + paclitaxel *versus* carboplatine + paclitaxel chez 99 patients atteints de CBNPC avancé : 32 patients ont reçu 7.5 mg/kg de bévacizumab et 35 patients ont reçu 15 mg/kg de bévacizumab associé dans les 2 cas à carboplatine AUC = 6 + paclitaxel 200 mg/m² toutes les 3 semaines ; 32 patients ont reçu l'association carboplatine + paclitaxel sans bévacizumab.

Comparée au bras contrôle, l'association bévacizumab (15mg/kg) + carboplatine + paclitaxel a :

- un taux de réponse plus important : 31.5 % vs 18.8 %,
- un délai médian jusqu'à progression plus grand : 7.4 vs 4.2 mois,
- une augmentation modeste de la survie : 17.7 vs 14.9 mois.

En termes de tolérance, l'hémorragie est le principal effet secondaire (hémorragie cutanéomuqueuse, hémoptysie).

Les manifestations hémorragiques et notamment la survenue d'hémoptysie sévère ont été surtout observées dans la sous-population des patients avec une forme épidermoïde de CBNPC. Ce type de CBNPC figure parmi les critères d'exclusion pour les études de phase III qui ont été conduites ultérieurement.

Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)

La FDA a publié le 21 avril 2007 une note rapportant la survenue de deux cas de fistules trachéo-oesophagiennes graves (dont un mortel) observés au cours d'un essai ouvert associant bevacizumab et radiothérapie chez 29 patients ayant un CBPC.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Sandler AB et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatine © with or without bevacizumab (NSC#704865) in patients with advanced nonsquamous non small cell lung cancer (NSCLC) : an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) – Trial E4599. Lung cancer highlights from ASCO 2005. *The Oncologist* 2006 ; 11 : 39-50.
2. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilienbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 14;355(24):2542-50. Erratum in: *N Engl J Med.* 2007 Jan 18;356(3):318.
- 3- Manegold, J. von Pawel, P. Zatloukal, R. Ramlau, V. Gorbounova, V. Hirsh, N. Leighl, J. Mezger, V. Archer, M. Reck, Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704, *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: LBA7514.
- 4- Johnson DH et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 (11) : 2184-91.
- 5- <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Avastin>, consulté le 24 mai 2007.

Irinotecan - CAMPTO (Oncologie thoracique)

 <p>INSTITUT NATIONAL DU CANCER</p>	<p>DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : IRINOTECAN</p> <p>NOM COMMERCIAL : CAMPTO</p> <p>LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : PFIZER</p>	<p>Classe ATC : L01XX19 Codes UCD : 9173311 et 9173328 Présentations : 100mg/5ml et 40mg/2ml Prix CEPS JO 10/05/05 : 200€ et 80€ HT</p>
 <p>afssaps Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé</p>	<p>Version : 1 Date : Juin 2007 Date de révision : Historique des modifications :</p>	 <p>HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ</p>

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Pas de situation actuellement admise en oncologie thoracique

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES

Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique

Oxaliplatine - ELOXATINE (Oncologie thoracique)

 <p>INSTITUT NATIONAL DU CANCER</p>	<p>DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : OXALIPLATINE</p> <p>NOM COMMERCIAL : ELOXATINE</p> <p>LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : SANOFI- AVENTIS</p>	<p>Classe ATC : L01XA03 Codes UCD : 918307-7 et 918308-3 Présentations : 100mg et 50mg Prix CEPS JO 16/06/05 : 437,00 et 218,00€</p>
 <p>afssaps Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé</p>	<p>Version : 1 Date : Juin 2007 Date de révision : Historique des modifications :</p>	 <p>HAS Haute Autorité de Santé</p>

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Pas de situation actuellement admise en oncologie thoracique

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES

Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique

Cetuximab - ERBITUX (Oncologie thoracique)

	<p>DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE: CETUXIMAB</p> <p>NOM COMMERCIAL : ERBITUX</p> <p>LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : MERCK</p>	<p>Classe ATC : L01XC06 Code UCD : 926059-9 Présentation : fl 100mg Prix CEPS JO 24/12/04 : 209€HT</p>
	<p>Version : 1 Date : Juin 2007 Date de révision : Historique des modifications :</p>	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Pas de situation actuellement admise en oncologie thoracique

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES

Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique

Epirubicine FARMORUBICINE (Oncologie thoracique)

	<p>DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : EPIRUBICINE</p> <p>NOM COMMERCIAL : FARMORUBICINE (ET GENERIQUES)</p> <p>LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : PFIZER</p>	<p>Classe ATC : L01DB03 Codes UCD : 914533-2 ; 920283-4 ; 914534-9 ; 920284-0 ; 914535-5 ; 920285-7 ; 918248-0 ; 914536-1 ; 920286-3 ; 914537-8 ; 915385-7 Présentations : 11 Prix CEPS JO 24/12/04 +gen 15/05/07 : 1,805€ le mg en lyoph ; 2,5€ le mg en sol inj</p>
	<p>Version : 1 Date : Juin 2007 Date de révision : Historique des modifications :</p>	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE (AMM)

Cancers microcellulaires du poumon

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES

Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique

COMMENTAIRE

Commentaire sur les situations réglementaires (I)

Il est à noter que le terme « microcellulaire » n'est pas adapté et qu'il serait préférable d'utiliser le libellé « cancer bronchique à petites cellules ».

Gemcitabine - GEMZAR (Oncologie thoracique)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE: GEMCITABINE NOM COMMERCIAL : GEMZAR LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : LILLY FRANCE	Classe ATC : L01BC05 Codes UCD : 9182190 : 1000 mg 9182209 : 200 mg Présentations : 5596753 : 1000 mg 5596747 : 200 mg Prix CEPS JO 10/05/2005 1000 mg : 200 euros HT 200 mg : 40 euros HT
	Version : 1 Date : Juin 2007 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE (AMM)

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES

Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résécable ou non opérable en association à la radiothérapie (radio- chimiothérapie concomitante)

ARGUMENTAIRES

Argumentaire sur les situations non acceptables (III) :

Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résécable ou non opérable en association à la radiothérapie (radio- chimiothérapie concomitante)

Les mentions officielles de l'AMM précisent qu'il existe une contre indication absolue de l'association concomitante de la gemcitabine et de la radiothérapie, en raison du risque de radiosensibilisation, d'apparition de fibroses pulmonaires et oesophagiennes sévères.

En cas d'utilisation successive, la possibilité de radiosensibilisation grave justifie **qu'un intervalle d'au moins 4 semaines sépare la chimiothérapie par la gemcitabine de la radiothérapie**. Ce délai peut être raccourci si l'état clinique du patient l'exige.

Topotecan IV - HYCAMTIN (Oncologie thoracique)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE: TOPOTECAN NOM COMMERCIAL : HYCAMTIN LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : GLAXOSMITHKLINE	Classe ATC : L01XX17 Codes UCD : 9187023 Présentations : Prix CEPS JO : 300€ HT le 10/05/2005
	Version : 1 Date : Juin 2007 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE (AMM)

Traitement du cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute, lorsque la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES

Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique

COMMENTAIRE

Commentaire sur les situations réglementaires (I)

Concernant l'indication de l'AMM, il est à noter que le terme « cancer du poumon » n'est pas le plus adapté et qu'il serait préférable d'utiliser le libellé « cancer bronchique ».

Vinorelbine - NAVELBINE IV (Oncologie thoracique)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : VINORELBINE NOM COMMERCIAL : NAVELBINE Parentérale Intraveineuse LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : PIERRE FABRE	Classe ATC : L01CA04 Code UCD : 9137172 ; 9137189 Présentation : 10mg/1ml ; 50mg/5ml Prix CEPS JO 10/05/05 : 30,90€ ; 147,40€
	Version : 1 Date : Juin 2007 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Cancer du poumon non à petites cellules

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES

Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique

COMMENTAIRE

Commentaire sur les situations réglementaires (I)

- Concernant l'indication de l'AMM, il est à noter que le terme « cancer du poumon » n'est pas le plus adapté et qu'il serait préférable d'utiliser le libellé « cancer bronchique ».
- L'indication de vinorelbine IV en situation adjuvante est validée par des données issues d'essais randomisés^{1,2} de phase III (Pignon JP et col, Douillard JY et col). Cette indication ne concerne que vinorelbine en association à cisplatine.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. J. P. Pignon, H. Tribodet, G. V. Scagliotti, J. Y. Douillard, F. A. Shepherd, R. J. Stephens, T. Le Chevalier, on behalf of the LACE Collaborative Group, Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): *A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients.*, *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7008
2. JY Douillard, R Rosell, M DeLena et al; Adjuvant vinorelbine plus cisplatine versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-27.

Vinorelbine - NAVELBINE per os (Oncologie thoracique)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : VINORELBINE NOM COMMERCIAL : NAVELBINE PER OS LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : PIERRE FABRE	Classe ATC : L01CA04 Codes UCD : 9230380 et 9230397 Présentations : 20mg et 30mg Prix CEPS JO : 55€ (20mg) et 82€(30mg) HT le 10/05/2005
	Version : 1 Date : Juin 2007 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Cancer du poumon non à petites cellules en monothérapie

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES

Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique

COMMENTAIRE

Commentaire sur les situations réglementaires (I)

Concernant l'indication de l'AMM, il est fait remarquer que :

- le terme « cancer du poumon » n'est pas le plus adapté et qu'il serait préférable d'utiliser le libellé « cancer bronchique ».
- le libellé d'A.M.M. est non restrictif ; compte tenu d'une équivalence d'efficacité et d'un profil de toxicité différent¹⁻³, il est laissé le libre choix aux cliniciens d'utiliser vinorelbine IV ou per os dans les situations métastatiques ; en revanche, il n'existe pas de données validant l'utilisation de la forme orale de vinorelbine en situation adjuvante.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Beckmann G Oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): a feasibility study. *Onkologie*. 2006 Apr;29(4):137-42 Lena MD Phase II trial of oral vinorelbine in combination with cisplatin followed by consolidation therapy with oral vinorelbine in advanced NSCLC. *Lung Cancer*. 2005 Apr;48(1):129-35
2. O'Brien ME Vinorelbine alternating oral and intravenous plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: results of a multicentre phase II study. *Ann Oncol*. 2004 Jun;15(6):921-7.
3. Jassem J Oral vinorelbine in combination with cisplatin: a novel active regimen in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2003 Nov;14(11):1634-9. »

Paclitaxel – TAXOL, PAXENE et gen. (Oncologie thoracique)

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE: PACLITAXEL NOM COMMERCIAL : PAXENE, TAXOL (ET GENERIQUES) LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : BMS, FAULDING	Classe ATC : L01D01 Code UCD : 9189944, 9262919, 9219467, 9163577... Présentations : 6mg/ml, fl 16,5ml, 25ml, 50ml, 5ml Prix CEPS JO 23/02/07 : 2.16€ le mg
	Version : 1 Date : Juin 2007 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE (AMM)

Paclitaxel, en association avec le cisplatine, est indiqué pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou à une radiothérapie.

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES

1. Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résécable ou non opérable en association à la radiothérapie (radio- chimiothérapie concomitante)

Tolérance : en l'absence de données pertinentes une attention toute particulière concernant les effets indésirables est demandée lors de l'association paclitaxel-cisplatine-radiothérapie.

2. Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en première ligne en association à carboplatine ou gemcitabine en cas de contre-indication documentée à cisplatine

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Cancer bronchique à petites cellules en association à étoposide - sel de platine (cisplatine ou carboplatine)

ARGUMENTAIRES

Argumentaire sur les situations temporairement acceptables (II)

1. Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résécable ou non opérable en association à la radiothérapie (radio- chimiothérapie concomitante) ¹⁻¹³

La revue de la littérature permet de retrouver plusieurs études non comparatives de phase II évaluant l'utilisation de paclitaxel dans les CBNPC localement avancés non résécables en association avec la radiothérapie. Le schéma de traitement comprenait une radio-chimiothérapie d'induction sur plusieurs cycles, paclitaxel étant administré seul ou en association à carboplatine suivi de cures de chimiothérapies de consolidation. Les critères de jugement étaient le taux de réponse partielle ou complète, la survie sans

progression et la survie à 1, 2 ou 3 ans. Les résultats de ces études ont montré un rapport *Efficacité / Tolérance* favorable.

Un essai de phase II comparatif versus radiothérapie seule a montré une supériorité de l'association radiochimiothérapie.

L'étude principale retenue pour valider le protocole temporaire est un essai de phase II randomisé comparant plusieurs doublets à base de cisplatine (associé à gemcitabine, paclitaxel ou vinorelbine) en radiochimiothérapie concomitante chez des patients atteints d'un CNBPC de stade III non résecable (Vokes EE, JCO 2002).

Les différents bras de l'essai étaient les suivants :

Bras gemcitabine-cisplatine (GC)

- 2 cycles d'induction avec Cisplatine (80 mg/m² à J1, J22) - Gemcitabine (1250 mg/m² à J1, J8, J22, J29)
- + 2 cycles de radiochimiothérapie avec Cisplatine (80 mg/m² à J43, J64) - Gemcitabine (600 mg/m² à J43, J50, J64, J71) + Radiothérapie (66 Gy)

Bras paclitaxel-cisplatine (PC)

- 2 cycles d'induction avec Cisplatine (80 mg/m² à J1, J22)- Paclitaxel (225 mg/m² à J1, J22)
- + 2 cycles de radiochimiothérapie avec Cisplatine (80 mg/m² à J43, J64)-Paclitaxel (135 mg/m² à J43, J64) + Radiothérapie (66 Gy).

Bras vinorelbine-cisplatine (VC)

- 2 cycles d'induction avec Cisplatine (80 mg/m² à J1, J22)- Vinorelbine (25 mg/m² à J1, J8, J15, J22, J29)
- Suivi de 2 cycles de radiochimiothérapie avec Cisplatine (80 mg/m² à J43, J64)-vinorelbine (15 mg/m² à J43, J50, J64, J71) + Radiothérapie (66 Gy).

L'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse après chimiothérapie d'induction et après radiochimiothérapie.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la toxicité à l'issue de chaque phase de traitement, le taux de survie globale et le taux de contrôle local, régional et systémique de la maladie.

Les résultats ont été évalués à partir de 175 patients (62 bras GC, 58 bras PC, 55 bras VC). La médiane de suivi a été de 43 mois. 52 % des patients avait un CNBPC de stade IIIA et 48 % de stade IIIB.

Les taux de réponses après traitement d'induction dans les bras GC, PC et VC ont été respectivement de 40 % (IC 95 % : 27-55 %), 33 % (IC 95 % : 20-48 %) et 44 % (IC 95 % : 29-60 %).

Les taux de réponse après radiochimiothérapie complète dans les bras GC, PC et VC ont été respectivement de 74 % (IC 95 % : 60-86 %), 67 % (IC 95 % : 52-80 %) et 73 % (IC 95 % : 57-85 %).

La médiane de survie globale pour l'ensemble des patients a été de 17 mois (IC 95 % : 14,1 à 19,4 mois).

Pour les bras GC, PC et VC :

- la médiane de survie globale a été respectivement de 18,3 mois (IC 95 % : 13,8 à 23,6 %), 14,8 mois (IC 95 % : 12 à 19,5 mois) et 17,7 mois (IC à 95 % : 12,4 à 24,7 mois)
- le taux de survie à 1 an a été respectivement de 68 % (IC 95 % : 56 à 79 %), de 62 % (IC 95 % : 50 à 75 %) et de 65 % (IC 95 % : 53 à 78 %).
- le taux de survie à 3 ans a été respectivement de 28 % (IC 95 % : 16 à 39 %), de 19 % (IC 95 % : 19 à 29 %) et de 23 % (IC 95 % : 12 à 34 %).
- la médiane de survie sans rechute a été respectivement de 8.4, 9.1 et 11.5 mois.

⇒ La méthodologie de cette étude ne permet pas de faire de comparaison statistique entre les 3 bras. Les taux de survie et de réponse semblent cependant comparables entre les 3 groupes. Le profil de toxicité semble comparable également à celui retrouvé chez des patients traités avec les mêmes schémas dans des stades IV de CBNPC. Les chiffres rapportées en termes de médiane de survie sont supérieurs à ceux des précédentes études du CALGB dans cette catégorie de patients et notamment l'essai CALGB 8433¹³ (13.7 mois pour les patients traités par cisplatine-vinblastine-radiothérapie et 9.6 mois pour les patients traités par radiothérapie seule).

Résumé de l'étude :

Auteur principal + année	Type d'étude Nombre de patients	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Résultats
Vokes JCO 2002	Phase II randomisé sur 175 patients atteints d'un CBNPC stade III non résecable (52 % IIIA et 48 % IIIB) comparant 3 doublet à base de cisplatine en radiochimiothérapie concomitante	<p>Bras gemcitabine-cisplatine (GC) sur 62 pat :</p> <p>2 cycles d'induction avec Cisplatine (80 mg/m² à J1, J22) - Gemcitabine (1250 mg/m² à J1, J8, J22, J29) + 2 cycles de radiochimiothérapie avec Cisplatine (80 mg/m² à J43, J64) - Gemcitabine (600 mg/m² à J43, J50, J64, J71) + Radiothérapie (66 Gy)</p> <p>Bras paclitaxel-cisplatine (PC) sur 58 pat :</p> <p>2 cycles d'induction avec Cisplatine (80 mg/m² à J1, J22)- Paclitaxel (225 mg/m² à J1, J22) + 2 cycles de radiochimiothérapie avec Cisplatine (80 mg/m² à J43, J64)-Paclitaxel (135 mg/m² à J43, J64) + Radiothérapie (66 Gy).</p> <p>Bras vinorelbine-cisplatine (VC) sur 55 pat :</p> <p>2 cycles d'induction avec Cisplatine (80 mg/m² à J1, J22)- Vinorelbine (25 mg/m² à J1, J8, J15, J22, J29)</p> <p>Suivi de 2 cycles de radiochimiothérapie avec Cisplatine (80 mg/m² à J43, J64)-vinorelbine (15 mg/m² à J43, J50, J64, J71) + Radiothérapie (66 Gy).</p>	Taux de réponse après induction et après RC Survie globale	<p>Tx de réponses après traitement d'induction dans bras GC, PC et VC : respectivement 40 % (IC 95 % : 27-55 %), 33 % (IC 95 % : 20-48 %) et 44 % (IC 95 % : 29-60 %).</p> <p>Tx de réponse après RC complète dans bras GC, PC et VC : respectivement 74 % (IC 95 % : 60-86 %), 67 % (IC 95 % : 52-80 %) et 73 % (IC 95 % : 57-85 %).</p> <p>Médiane de survie globale pour l'ensemble des patients a été de 17 mois (IC 95 % : 14,1 à 19,4 mois).</p> <p>Médiane de survie globale : respectivement 18,3 mois (IC 95 % : 13,8 à 23,6 %), 14,8 mois (IC 95 % : 12 à 19,5 mois) et 17,7 mois (IC à 95 % : 12,4 à 24,7 mois)</p> <p>Tx de survie à 1 an : respectivement 68 % (IC 95 % : 56 à 79 %), 62 % (IC 95 % : 50 à 75 %) et 65 % (IC 95 % : 53 à 78 %).</p> <p>Tx de survie à 3 ans : respectivement 28 % (IC 95 % : 16 à 39 %), 19 % (IC 95 % : 19 à 29 %) et 23 % (IC 95 % : 12 à 34 %).</p> <p>M médiane de survie sans rechute : respectivement 8.4, 9.1 et 11.5 mois.</p>

Expertise de la sécurité et de la tolérance : une analyse de la sécurité n'est pas possible compte tenu de l'effectif de l'étude présentée.

2. Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en première ligne en association à carboplatine ou gemcitabine en cas de contre-indication documentée à cisplatine ¹⁴⁻¹⁹

- Le rapport *Efficacité / Tolérance* de l'association paclitaxel-gemcitabine chez des patients atteints d'un CBNPC au stade avancé et métastatique en première ligne a été évalué dans plusieurs études non comparatives de phase II selon des schémas d'administration différents. L'association **paclitaxel + gemcitabine** a été étudiée dans 2 études de phase III.

Une étude de phase III randomisée, multicentrique (EORTC) (Smit EF et al) a comparé l'association gemcitabine + cisplatine (GC) *versus* paclitaxel + cisplatine (PC) ou l'association gemcitabine + paclitaxel (GP) *versus* paclitaxel + cisplatine (PC) chez 480 patients naïfs de traitement avec un CBNPC avancé IIIB / IV :

- groupe PC : paclitaxel 175 mg/m² (perfusion de 3 h, J1) associé à cisplatine 80 mg/m² (J1),
- groupe GC : gemcitabine 1250 mg/m² (J1 et J8) associé à cisplatine 80 mg/m² (J1),
- groupe GP : paclitaxel 175 mg/m² (perfusion de 3 h, J1) et gemcitabine 1250 mg/m² (J1 et J8) ; chaque cycle a été répété toutes les 3 semaines.

Après un suivi de 18 mois, 439 patients (91.5 %) sont décédés : 145 pour le groupe PC, 143 pour le groupe GC ; 151 groupe GP. Dans 89.1 % des cas le décès est dû à la progression de la maladie.

Les durées médianes de survie ont été selon les groupes : Groupe PC = 8.1 mois ; groupe GC = 8.9 mois ; groupe GP = 6.7 mois.

Il n'y a pas d'augmentation de la survie ; les différentes associations ont été aussi bien tolérées et les paramètres de qualité de vie similaires.

Les taux de réponse n'ont pas rapporté de différence significative :

- réponses partielles : groupe PC = 31.8 % ; groupe GC = 36.6 % ; groupe GP = 27.7 %,
- 1 seule réponse complète dans le groupe PC.

La toxicité hématologique a été la plus fréquente dans les 3 groupes.

Il n'y a pas eu de différence significative entre le groupe PC et le groupe GP concernant ces effets indésirables.

En termes de qualité de vie, aucune différence significative n'a été rapportée.

Résumé de l'étude :

Auteur principal + année	Type d'étude Nombre de patients	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Résultats
Smit 2003	phase III randomisée, multicentrique comparant gemcitabine + cisplatine (GC) <i>versus</i> paclitaxel + cisplatine (PC) ou gemcitabine + paclitaxel (GP) <i>versus</i> paclitaxel + cisplatine (PC) chez 480 patients naïfs de tt avec un CBNPC avancé IIIB / IV :	Bras PC : paclitaxel 175 mg/m ² (perfusion de 3 h, J1) + cisplatine 80 mg/m ² (J1), Bras GC : gemcitabine 1250 mg/m ² (J1 et J8) + cisplatine 80 mg/m ² (J1), Bras GP : paclitaxel 175 mg/m ² (perfusion de 3 h, J1) et gemcitabine 1250 mg/m ² (J1 et J8) ; chaque cycle a été répété toutes les 3 semaines.	Survie médiane Taux de réponse	Après suivi de 18 mois : 439 décès (145 ds bras PC, 143 ds bras GC ; 151 ds bras GP). Médianes de survie : Groupe PC = 8.1 mois ; groupe GC = 8.9 mois ; groupe GP = 6.7 mois. Taux de réponse : pas de différence significative : - réponses partielles : bras PC = 31.8 % ; bras GC = 36.6 % ; bras GP = 27.7 %, - 1 seule réponse complète dans le bras PC.

La seconde étude de phase III randomisée (Kosmidis P et al) a comparé paclitaxel + gemcitabine *versus* paclitaxel + carboplatine, chez 509 patients naïfs de traitement avec un CBNPC :

- GP : gemcitabine 1000 mg/m² à J1 et J8 + paclitaxel 200 mg/m² à J1 ;
- PCb : carboplatine AUC = 6 à J1+ paclitaxel 200 mg/m² à J1 ; toutes les 3 semaines.

La survie médiane a été la suivante : PCb = 10.4 mois (IC95% : 8.8 – 12 mois) vs GP = 9.8 mois (IC95% : 8.0 – 11.7 mois) (p = 0.32) avec un taux de survie à 1 an de 41.7 % pour le groupe PCb vs 41.4 % pour le groupe GP.

Les taux de réponse n'ont pas été significativement différents (p = 0.12) :

- PCb = 28.0 % (2 % de réponse complète, 26 % de réponse partielle ; IC95% : 22 – 34 %) ;
- GP = 35.0 % (5 % de réponse complète, 30 % de réponse partielle ; IC95% : 29 – 41 %).

Parmi les effets indésirables rapportés, il y a eu notamment :

- des neutropénies de grade 3-4 : 15 % pour le groupe PCb versus 15 % pour le groupe GP,
- des thrombocytopénies : 2 % pour le groupe PCb versus 1 % pour le groupe GP,
- des anémies : 5 % pour le groupe PCb versus 2 % pour le groupe GP.

Résumé de l'étude :

Auteur principal + année	Type d'étude Nombre de patients	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Résultats
Kosmidis 2002	phase III randomisée comparant gemcitabine + paclitaxel (GP) <i>versus</i> paclitaxel + carboplatine (PCb), chez 509 Patients naïfs de tt avec un CBNPC	GP : gemcitabine 1000 mg/m ² à J1 et J8 + paclitaxel 200 mg/m ² à J1 ; PCb : carboplatine AUC = 6 à J1+ paclitaxel 200 mg/m ² à J1 ; toutes les 3 semaines.	Médiane de survie Taux de réponse	Survie médiane : PCb = 10.4 mois (IC95% : 8.8 – 12 mois) vs GP = 9.8 mois (IC95% : 8.0 – 11.7 mois) (p = 0.32) Taux de survie à 1 an : 41.7 % ds bras PCb vs 41.4 % ds bras GP. Taux de réponse : pas de différence significative (p = 0.12) : - PCb = 28.0 % (2 % de réponse complète, 26 % de réponse partielle ; IC95% : 22 – 34 %) ; - GP = 35.0 % (5 % de réponse complète, 30 % de réponse partielle ; IC95% : 29 – 41 %).

Expertise de la sécurité et de la tolérance : le profil de risque qui ressort de l'utilisation de l'association paclitaxel- gemcitabine correspond au profil observé pour chacun des produits, dans les autres indications.

- L'association carboplatine-paclitaxel a été évaluée dans une étude publiée en 2002 par Rosell et col. Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, randomisé comparant l'association paclitaxel-carboplatine versus paclitaxel-cisplatine chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIB ou IV). L'efficacité a été évaluée à partir du taux de réponse et du taux de survie. Les résultats sont rapportés dans le tableau ci-après :

Auteur principal + année	Type d'étude Nombre de patients	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Résultats
Rosell, Ann Oncol, 2002	phase III randomisée comparant paclitaxel – cisplatine (PC) <i>versus</i> paclitaxel + carboplatine (PCb) chez 608 Patients naïfs de tt avec un CBNPC stade IIIB ou IV	PC (n = 302): paclitaxel 200 mg/m ² + cisplatine 80 mg/m ² toutes les 3 semaines PCb (n=306) : paclitaxel 200 mg/m ² + carboplatine AUC = 6 toutes les 3 semaines.	Médiane de survie Taux de réponse	Survie médiane : PCb : 8.5 mois vs 9.8 mois ds bras PC, hazard ratio de 1.2, IC 90 % [1.03-1.4] Taux de survie à 1 an : 33 % ds bras PCb et 38 % ds bras PC. Taux de survie à 2 ans : 9 % ds bras PC et 15 % ds bras PCb Taux de réponse : - PC = 28 % - PCb = 25.0 % pas de différence significative (p = 0.45) :

La toxicité a été comparable entre les 2 bras excepté :

- la survenue plus fréquente de neutropénies et thrombocytopenies dans le bras paclitaxel-carboplatine
- la survenue plus fréquente de nausées / vomissements et néphrotoxicité dans le bras paclitaxel- cisplatine

⇒ Il s'agit du premier essai ayant comparé cisplatine et carboplatine, en association à paclitaxel chez des patients ayant un CBNPC avancé. Les taux de réponse sont similaires entre les 2 bras mais la médiane de survie est supérieure avec cisplatine par rapport à carboplatine.

En cas de contre-indication documentée à cisplatine, l'association de paclitaxel avec carboplatine peut être considérée comme une alternative acceptable.

Expertise de la sécurité et de la tolérance : L'étude de Rosel et col. montre une toxicité hématologique plus importante dans le bras paclitaxel-carboplatine par rapport au bras paclitaxel-cisplatine. Il est à noter une différence entre le pourcentage de patients qui a reçu la dose prévue avec un plus grand respect du schéma pour le bras contenant du cisplatine. Le remplacement du cisplatine par du carboplatine doit être discutée en tenant compte du risque de toxicité plus importante avec le carboplatine.

Argumentaire sur les situations non acceptables (III) :

Cancer bronchique à petites cellules en association à étoposide – sel de platine (carboplatine ou cisplatine) ²⁰⁻³⁰

Plusieurs essais de phase II non comparatifs avaient permis d'évaluer le rapport *Efficacité / Tolérance* de la triple association *sel de platine-étoposide-paclitaxel (TEP)*. Cette triple association a été comparée à l'association cisplatine-étoposide (EP) dans deux essais randomisés de phase III. L'étude de Mavroudis a été arrêtée précocement en raison d'un excès de toxicité et de mortalité dans le bras TEP. Dans l'essai du CALGB, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux bras sur le taux de réponse globale, la survie sans progression et la survie globale. En revanche, la toxicité a été supérieure dans le bras TEP.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Akerley W, Herndon JE Jr, Lyss AP, Choy H, Turrisi A, Graziano S, Williams T, Zhang C, Vokes EE, Green MR. Induction paclitaxel/carboplatin followed by concurrent chemoradiation therapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a limited-access study--CALGB 9534. *Clin Lung Cancer*. 2005 Jul;7(1):47-53.
2. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, Curran WJ Jr. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):5883-91. Epub 2005 Aug 8. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2006 Apr 20;24(12):1966.
3. Jeremic B, Milicic B, Acimovic L, Milisavljevic S. Concurrent hyperfractionated radiotherapy and low-dose daily carboplatin and paclitaxel in patients with stage III non-small-cell lung cancer: long-term results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 20;23(6):1144-51.
4. Kaplan B, Altynbas M, Eroglu C, Karahacioglu E, Er O, Ozkan M, Bilgin M, Canoz O, Gulmez I, Gulec M. Preliminary results of a phase II study of weekly paclitaxel (PTX) and carboplatin (CBDCA) administered concurrently with thoracic radiation therapy (TRT) followed by consolidation chemotherapy with PTX/CBDCA for stage III unresectable non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Am J Clin Oncol*. 2004 Dec;27(6):603-10.
5. Sarihan S, Kayisogullari U, Ercan I, Engin K. Randomized phase 2 study of radiotherapy alone versus radiotherapy with paclitaxel in non-small cell lung cancer. *J Int Med Res*. 2004 Jul-Aug;32(4):375-83.
6. Lau D, Leigh B, Gandara D, Edelman M, Morgan R, Israel V, Lara P, Wilder R, Ryu J, Doroshow J. Twice-weekly paclitaxel and weekly carboplatin with concurrent thoracic radiation followed by carboplatin/paclitaxel consolidation for stage III non-small-cell lung cancer: a California Cancer Consortium phase II trial. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 15;19(2):442-7.
7. Ratanatharathorn V, Lorvidhaya V, Maoleekoonpaioj S, Phromratanapongse P, Sirilerttrakul S, Kraipiboon P, Cheirsilpa A, Tangkaratt S, Srimuninnimit V, Pattaranutaporn P. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2001 Feb-Mar;31(2-3):257-65.
8. Choy H, Devore RF 3rd, Hande KR, Porter LL, Rosenblatt P, Yunus F, Schlabach L, Smith C, Shyr Y, Johnson DH. A phase II study of paclitaxel, carboplatin, and hyperfractionated radiation therapy for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer (a Vanderbilt Cancer Center Affiliate Network Study). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jul 1;47(4):931-7.
9. Choy H, Akerley W, Safran H, Graziano S, Chung C, Williams T, Cole B, Kennedy T. Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1998 Oct;16(10):3316-22.
10. Choy H, Safran H, Akerley W, Graziano SL, Bogart JA, Cole BF. Phase II trial of weekly paclitaxel and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 1998 Aug;4(8):1931-6.
11. Greco FA, Stroup SL, Gray JR, Hainsworth JD. Paclitaxel in combination chemotherapy with radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1996 May;14(5):1642-8.
12. Vokes E.E et al. Randomized phase II study if cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukaemia group B study 9431. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20:4191-98.
13. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL Jr, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Sep 4;88(17):1210-5.
14. Isla D, Rosell R, Sanchez JJ, Carrato A, Felip E, Camps C, Artañal A, Gonzalez-Larriba JL, Azagra P, Alberola V, Martin C, Massuti B; Spanish Lung Cancer Group. Phase II trial of paclitaxel plus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 15;19(4):1071-7.
15. Douillard JY, Lerouge D, Monnier A, Bennouna J, Haller AM, Sun XS, Assouline D, Grau B, Riviere A. Combined paclitaxel and gemcitabine as first-line treatment in metastatic non-small cell lung cancer: a multicentre phase II study. *Br J Cancer*. 2001 May 4;84(9):1179-84.
16. Bhatia S, Hanna N, Ansari R, Pletcher W, Einhorn L, Ng E, Sandler A. A phase II study of weekly gemcitabine and paclitaxel in patients with previously untreated stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2002 Oct;38(1):73-7.
17. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C, Kalophonos C, Samantas E, Boukovinas J, Fountzilas G, Skarlos D, Economopoulos T, Tsavdaridis D, Papakostas P, Bacoyiannis C, Dimopoulos M. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2002 Sep 1;20(17):3578-85.
18. Smit EF, van Meerbeek JP, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F, Smit H, Gaafar R, Biesma B, Manegold C, Neymark N, Giaccone G; European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 1;21(21):3909-17.
19. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha HN, Pirker R, Berthet P, Breaux JL, Lianes P, Nicholson M, Ardizzone A, Chemaissani A, Bogaerts J, Gallant G. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol*. 2002 Oct;13(10):1539-49.
20. Baas P, Belderbos JS, Senan S, Kwa HB, van Bochove A, van Tinteren H, Burgers JA, van Meerbeek JP. Concurrent chemotherapy (carboplatin, paclitaxel, etoposide) and involved-field radiotherapy in limited stage small cell lung cancer: a Dutch multicenter phase II study. *Br J Cancer*. 2006 Mar 13;94(5):625-30.
21. Ettinger DS, Berkey BA, Abrams RA, Fontanesi J, Machtay M, Duncan PJ, Curran WJ Jr, Movsas B, Byhardt RW; Radiation Therapy Oncology Group 9609. Study of paclitaxel, etoposide, and cisplatin chemotherapy combined with twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited-stage small-cell lung cancer: a Radiation Therapy Oncology Group 9609 phase II study. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):4991-8. Epub 2005 Jun 6.
22. Viteiz JM, Valladares M, Gracia M, Gonzalez-Baron M, Martin G, Mel JR, Rodriguez R, Constenla M, Gomez Aldavari JL, Dominguez S, Dorta J, Garcia-Giron C, Lopez R, Sevilla I, Esteban E, Anton LM, Pelaez I, Lopez E, Lacave AJ. Phase II study of carboplatin and 1-h intravenous etoposide and paclitaxel in a novel sequence as first-line treatment of patients with small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003 Jan;39(1):77-84.
23. Reck M, Jagos U, Grunwald F, Kaukel E, Koschel G, von Pawel J, Hessler S, Gatzemeier U. Long-term survival in SCLC after treatment with paclitaxel, carboplatin and etoposide--a phase II study. *Lung Cancer*. 2003 Jan;39(1):63-9.
24. Bremnes RM, Sundstrom S, Vilsvik J, Aasebo U; Norwegian Lung Cancer Study Group. Multicenter phase II trial of paclitaxel, cisplatin, and etoposide with concurrent radiation for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 1;19(15):3532-8.
25. Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes M, Tsiafaki X, Stavarakakis J, Kouroussis C, Kakolyris S, Bania E, Jordanoglou J, Agelidou M, Vlachonicolis J, Georgoulis V; Greek Lung Cancer Cooperative Group. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-

- cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first- line treatment in patients with small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2001 Apr;12(4):463-70.
26. Levitan N, Dowlati A, Shina D, Craffey M, Mackay W, DeVore R, Jett J, Remick SC, Chang A, Johnson D. Multi-institutional phase I/II trial of paclitaxel, cisplatin, and etoposide with concurrent radiation for limited-stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol.* 2000 Mar;18(5):1102-9.
 27. Hainsworth JD, Gray JR, Stroup SL, Kalman LA, Patten JE, Hopkins LG, Thomas M, Greco FA. Paclitaxel, carboplatin, and extended-schedule etoposide in the treatment of small-cell lung cancer: comparison of sequential phase II trials using different dose-intensities. *J Clin Oncol.* 1997 Dec;15(12):3464-70.
 28. Glisson BS, Kurie JM, Perez-Soler R, Fox NJ, Murphy WK, Fossella FV, Lee JS, Ross MB, Nyberg DA, Pisters KM, Shin DM, Hong WK. Cisplatin, etoposide, and paclitaxel in the treatment of patients with extensive small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999 Aug;17(8):2309-15.
 29. Kelly K, Lovato L, Bunn PA Jr, Livingston RB, Zangmeister J, Taylor SA, Roychowdhury D, Crowley JJ, Gandara DR; Southwest Oncology Group. Cisplatin, etoposide, and paclitaxel with granulocyte colony-stimulating factor in untreated patients with extensive-stage small cell lung cancer: a phase II trial of the Southwest Oncology Group. *Clin Cancer Res.* 2001 Aug;7(8):2325-9.
 30. Niell HB, Herndon JE 2nd, Miller AA, Watson DM, Sandler AB, Kelly K, Marks RS, Perry MC, Ansari RH, Otterson G, Ellerton J, Vokes EE, Green MR; Cancer and Leukemia Group. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 1;23(16):3752-9.

Docetaxel - TAXOTERE (Oncologie thoracique)

	<p>Dénomination commune Internationale: Docetaxel</p> <p>Nom Commercial : TAXOTERE</p> <p>LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : SANOFI - AVENTIS</p>	<p>Classe ATC : L01CD02 Codes UCD : 9178082 Présentations : 20mg/2ml et 80mg/8ml Prix CEPS JO 10/05/2005 : 180€ et 700€ HT</p>
	<p>Version : 1 Date : Juin 2007 Date de révision : Historique des modifications :</p>	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Taxotere (docétaxel) en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résecable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.

Taxotere (docétaxel) est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES

1. Cancer Bronchique Non à Petites Cellules localement avancé non résecable ou métastatique en première ligne de chimiothérapie en association à gemcitabine ou carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine.

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique

COMMENTAIRE

Concernant la deuxième indication de docetaxel dans le CBNPC, la notion d'au moins une chimiothérapie antérieure s'entend dans le libellé d'AMM.

ARGUMENTAIRES

Argumentaire sur les situations temporairement acceptables (II)

1. Cancer Bronchique Non à Petites Cellules localement avancé non résecable ou métastatique en première ligne de chimiothérapie en association à gemcitabine ou carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine.

- L'association **docétaxel + gemcitabine** a été étudiée dans plusieurs études dont 2 études de phase III détaillées ci-dessous.

Une première étude de phase III (Pujol JL et al) randomisée a comparé l'association gemcitabine+ docétaxel *versus* cisplatine + vinorelbine chez 311 patients naïfs de traitement (155/156) avec un CBNPC avancé stade IIIb ou métastatique stade IV.

Le schéma posologique a été :

- groupe GD : gemcitabine 1000 mg/m² en IV sur 30 min à J1 et J8 + docétaxel 85 mg/m² en IV sur 1 h à J8, toutes les 3 semaines, 8 cycles ;
- groupe CV : cisplatine 100 mg/m² en IV sur 1 à 2 heures à J1 + vinorelbine 30 mg/m² en IV sur 10-20 min à J1-J8-J15 et J22, toutes les 4 semaines, 6 cycles ; soit un traitement de 24 semaines dans les 2 groupes.

1333 cycles ont été administrés : 735 pour le groupe GD et 598 pour le groupe CV. Le nombre moyen de cycles administrés dans le groupe GD a été significativement plus élevé que dans le groupe CV (p < 0.001). Le pourcentage de réduction de dose a été plus faible dans le groupe GD que dans le groupe CV (8.5 % *vs* 17 %).

La survie sans progression de la maladie a été de 4.2 mois dans le groupe GD *vs* 4 mois dans le groupe CV (p = 0.65) ; il n'y a pas de différence significative.

Pour le groupe GD par rapport au groupe CV, le taux de risque pour la survie sans progression de la pathologie a été de 1.04 (IC95% ; 0.83-1.32).

La survie médiane a été de 11.1 mois pour le groupe GD *vs* 9.6 mois pour le groupe CV (p = 0.47). Le taux de survie à 1 an a été de 46 % pour le groupe GD *vs* 42 % pour le groupe CV.

Pour le groupe GD par rapport au groupe CV, le taux de risque pour la survie globale a été de 0.90 (IC95% ; 0.70-1.16).

Pour le taux de réponse objective, il n'y a pas eu de différence statistique (31 % pour GD *vs* 35.9 % pour CV). 2.6 % des patients ont eu une réponse complète dans le groupe CV *vs* 0 pour le groupe GD.

En termes de qualité de vie, aucune différence significative n'a été rapportée entre les 2 groupes.

En termes de toxicité, la myélosuppression a été plus fréquente dans le groupe CV que dans le groupe GD, notamment anémie et neutropénie : neutropénie de grade 3 ou 4 : 81 patients (52.3 %) pour le groupe GD versus 130 patients (83.3 %) pour le groupe CV ; p < 0.001.

Le nombre d'effets indésirables sévères liés ou probablement liés au traitement a été plus faible pour le groupe GD comparé au groupe CV : 21.9 *vs* 35.9 %, p = 0.007.

Résumé de l'étude :

Auteur principal +année	Type d'étude Nombre de patients	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Résultats
PUJOL JL 2005	phase III randomisée a comparant gemcitabine+ docétaxel (GD) <i>versus</i> cisplatine + vinorelbine (CN) chez 311 patients naïfs de tt (155/156) avec un CBNPC stade IIIb ou IV	Bras GD : gemcitabine 1000 mg/m ² en IV sur 30 min à J1 et J8 + docétaxel 85 mg/m ² en IV sur 1 h à J8, toutes les 3 semaines, 8 cycles ; Bras CV : cisplatine 100 mg/m ² en IV sur 1 à 2 heures à J1 + vinorelbine 30 mg/m ² en IV sur 10-20 min à J1-J8-J15 et J22, toutes les 4 semaines, 6 cycles ;	Survie sans progression Médiane de survie Taux de réponse Mesure de la qualité de vie	Survie sans progression : 4.2 mois groupe GD <i>vs</i> 4 mois dans groupe CV (p = 0.65) ; Survie médiane : 11.1 mois ds groupe GD <i>vs</i> 9.6 mois ds groupe CV (p = 0.47). Taux de survie à 1 an : 46 % ds groupe GD <i>vs</i> 42 % ds groupe CV. Taux de de réponse objective : pas de différence statistique (31 % pour GD <i>vs</i> 35.9 % pour CV). En termes de qualité de vie, aucune différence significative entre les 2 groupes.

La seconde étude de phase III randomisée (Georgoulis et al) a comparé l'association docétaxel + gemcitabine *versus* vinorelbine + cisplatine, 413 patients naïfs de traitement avec un CBNPC avancé. Le traitement a été :

- bras DG : gemcitabine 1000 mg/m² en IV sur 30 min J1 et J8 + docétaxel 100 mg/m² J8 en IV sur 1 h ;
- bras VC : vinorelbine 30 mg/m² en IV sur 30 min J1 et J8 + cisplatine 80 mg/m² à J8

Association à GCSF 150 µg/m² SC de J9-J15.

Le cycle a été répété toutes les 3 semaines.

La survie médiane a été de 9.0 mois dans le bras DG (0.5 à 43.4 mois) vs 9.7 mois dans le bras VC (0.5 à 38 mois) avec p = 0.965.

Le taux de survie à 1 an a été de 34.3 % dans le bras DG vs 40.8 % dans le bras VC et à 2 ans de 14.1 % dans le bras DG vs 11.3 % dans le bras VC.

Le taux de réponse a été : bras DG = 30 % (IC95% ; 23.9-36.3 %) vs bras VC = 39.2 % (IC95% ; 32.5-45.9 %) (p = 0.053) avec une durée médiane de réponse de 5 mois pour la bras DG vs 6 mois pour le bras VC.

La délai médian de progression de la maladie (« time to tumor progression = TTP ») a été de 4.0 mois pour le bras DG vs 5.0 mois pour le bras VC (p = 0.456).

La comparaison de toxicité entre le bras DG et le bras VC a montré une fréquence d'effets indésirables plus importante dans le groupe VC :

- anémie grade 2 à 4 : 34 % vs 55 % (p = 0.0001),
- neutropénie de grade 3 à 4 : 16 % vs 37 % (p = 0.0001),
- neutropénie fébrile : 6 % vs 11 % (p = 0.009),
- nausées et vomissements de grade 3 à 4 : 1 % vs 5 % (p = 0.003).

En termes de qualité de vie, dans le groupe DG, il y a eu une amélioration pour :

- l'hémoptysie : score avant chimio = 1.99 vs score après chimio = 0.54 ; p = 0.042
- la douleur : score avant chimio = 3.46 vs score après chimio = 1.5 ; p = 0.039

Dans le groupe VC, aucune amélioration de la qualité de vie n'a été rapportée.

Résumé de l'étude :

Auteur principal +année	Type d'étude Nombre de patients	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Résultats
Georgoulis 2005	phase III randomisée comparant gemcitabine + docétaxel (DG) <i>versus</i> vinorelbine + cisplatine (VC) , chez 413 patients naïfs de tt avec un CBNPC avancé.	Bras DG : gemcitabine 1000 mg/m ² en IV sur 30 min J1 et J8 + docétaxel 100 mg/m ² J8 en IV sur 1 h ; Bras VC : vinorelbine 30 mg/m ² en IV sur 30 min J1 et J8 + cisplatine 80 mg/m ² à J8 Association à GCSF 150 µg/m ² SC de J9-J15.	Survie médiane Taux de réponse Délai médian de progression	Survie médiane : 9.0 mois ds bras DG (0.5 à 43.4 mois) vs 9.7 mois ds bras VC (0.5 à 38 mois) avec p = 0.965. Taux de survie à 1 an : 34.3 % ds bras DG vs 40.8 % ds bras VC Taux de survie à 2 ans : 14.1 % ds bras DG vs 11.3 % ds bras VC. Taux de réponse : bras DG = 30 % (IC95% ; 23.9-36.3 %) vs bras VC = 39.2 % (IC95% ; 32.5-45.9 %) (p = 0.053) Durée médiane de réponse : 5 mois ds bras DG vs 6 mois ds bras VC. Délai médian de progression : 4.0 mois ds bras DG vs 5.0 mois ds bras VC (p = 0.456).

Expertise de la sécurité et de la tolérance : le profil de risque qui ressort de l'utilisation de l'association docetaxel-gemcitabine correspond au profil observé pour chacun des produits, dans les autres indications.

• L'association docetaxel- carboplatine a été évaluée dans l'essai du *TAX26 study group* publié en 2003 par Fossella et col. Il s'agit d'un essai de phase III conduit chez des patients atteints d'un CBPNC localement avancé ou métastatique (Stade IIIB ou IV) dont l'objectif était de comparer l'association docétaxel-sel de platine (cisplatine ou carboplatine) par rapport à navelbine-cisplatine notamment en terme d'efficacité. Le résumé de cet essai est présenté ci-après :

Auteur principal +année	Type d'étude Nombre de patients	Schéma thérapeutique	Critères d'évaluation	Résultats
Fossella, JCO, 2003	Phase III randomisée comparant : - docetaxel – cisplatine (DC) vs vinorelbine-cisplatine (VC1) Et - docetaxel – carboplatine (DCb) vs vinorelbine-cisplatine (VC2) chez 1218 patients naïfs de tt avec un CBNPC avancé ou métastatique (stade IIIB ou IV).	Bras DC : docetaxel 75 mg/m ² + cisplatine 75 mg/m ² toutes les 3 semaines ; Bras DCb : docetaxel 75 mg/m ² + carboplatine AUC 6 toutes les 3 semaines Bras VC : vinorelbine 25 mg/m ² /semaine + cisplatine 100 mg /m ² toutes les 4 semaines	Survie médiane Taux de réponse	<u>Comparaison DC / VC</u> <i>Survie médiane :</i> DC : 11,3 mois VC1 : 10,1 mois avec p = 0,44 (hazard ratio 1,183 [IC 97,2 %, 0,989 à 1,416]) <i>Taux de survie à 2 ans :</i> DC : 21% VC1 : 14 % <i>Taux de réponse globale</i> DC : 31,6 % VC1 : 24,5 % avec p = 0,29 <u>Comparaison DCb / VC</u> <i>Survie médiane :</i> DCb : 9,4 mois VC2 : 9,9 mois avec p = 0,657 (hazard ratio 1,048 [IC 97,2 %, 0,877 à 1,253]) <i>Taux de réponse globale</i> DCb : 23,9 % VC2 : 24,5 %

La survenue d'effets indésirables à type de neutropénies, thrombocytopenies, infections et neutropénies fébriles a été comparable entre les 3 bras. Des anémies de grade 3-4 et des nausées /vomissements ont été plus fréquents dans le bras VC par rapport à DC ou DCb.

⇒ Cette étude avait pour objectif de comparer un doublet docetaxel –sel de platine par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine. Les éléments de comparaison entre docetaxel –cisplatine et docetaxel-carboplatine sont indirects. En cas de contre-indication documentée à cisplatine, l'association de docetaxel à carboplatine peut être considérée comme une alternative acceptable chez des patients avec un CBNPC avancé ou métastatique et non pré-traités.

Expertise de la sécurité et de la tolérance : L'association docétaxel-carboplatine fait apparaître un profil de risque sensiblement équivalent entre les trois bras excepté pour le paramètre thrombocytopenie (7% pour docétaxel carboplatine versus 2.7% pour docétaxel- ciplatine et 3.8% pour vinorelbine – cisplatine). En terme de toxicité, cet essai ne montre pas de différence importante entre les protocoles testés. En cas de contre-indication à cisplatine, il n'y a pas d'objection de sécurité quant à l'utilisation de carboplatine.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. V Georgoulis, E Papadakis, A Alexopoulos: Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *The Lancet* vol 357, May 12th 2001
2. Pujol JL et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 2005 ; 16 (4) : 602-10.
3. Georgoulis V et al. Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 (13) : 2937-45.
4. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, Mattson KV, Ramlau R, Szczesna A, Fidias P, Millward M, Belani CP. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 15;21(16):3016-24. Epub 2003 Jul 1.

Raltitrexed - TOMUDEX (Oncologie thoracique)

 <p>INSTITUT NATIONAL DU CANCER</p>	<p>DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE: RALTITREXED</p> <p>NOM COMMERCIAL : TOMUDEX</p> <p>LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : ASTRA ZENECA</p>	<p>Classe ATC : L01BA03 Code UCD : 9182066 Présentation : fl 2mg Prix CEPS JO 10/05/05 : 150€</p>
 <p>afssaps Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé</p>	<p>Version : 1 Date : Juin 2007 Date de révision : Historique des modifications :</p>	 <p>HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ</p>

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Pas de situation actuellement admise en oncologie thoracique

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES

Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

Pas de situation actuellement identifiée en oncologie thoracique

**SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNEES NE PERMET PAS L'EVALUATION DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE
ETAT DES DONNEES DISPONIBLES AU 04 / 07 /07**

Pemetrexed ALIMTA (Oncologie thoracique)

Autres situations que l'AMM et notamment en première ligne du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique¹⁻⁶

En 1^{ère} ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique, il n'existe à ce jour que des données issues d'études de phase II, un essai de phase III (*pemetrexed-cisplatine versus gemcitabine-cisplatine*) est en cours.

Cancer bronchique à petites cellules

Peu de données.

Mésothéliome malin après chimiothérapie(s) antérieure(s)

Pas de données.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Zinner RG et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in the first-line treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2005; 104:2449-56.
2. Ma CX et al. Randomized phase II trial of three schedules of pemetrexed and gemcitabine as front-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:5929-37.
3. Shepherd FA et al. Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first-line therapy in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Cancer* 2001; 92:595-600.
4. Manegold C. et al. Front-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with MTX (LY231514, pemetrexed disodium, ALIMTA) and cisplatin: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2000; 11:435-40.
5. Bogart JA et al. A randomized phase II study of radiation therapy, pemetrexed, and carboplatin with or without cetuximab in stage III non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2006; 7:285-7.
6. Mornex F. Role of pemetrexed given with radiotherapy. *Rev Pneumol Clin* 2005; 61:4S18-9.

Bevacizumab AVASTIN (Oncologie thoracique)

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde et à potentiel hémorragique faible, en phase péri-opératoire : néoadjuvant, adjuvant

Pas d'étude clinique.

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde et à potentiel hémorragique faible, en radiochimiothérapie concomitante

Pas d'étude clinique.

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après chimiothérapies antérieures

Données disponibles : une étude de phase I/II (Herbst 2005) chez 40 patients (34 patients à la phase II) présentant un CBNPC stade IIIB/IV déjà traité :

Phase I : erlotinib 150 mg/jour VO + bévacizumab 15 mg/kg IV tous les 21 jours,

Phase II : efficacité et tolérance du schéma posologique.

Il y a eu une réponse partielle chez 8 patients (20 % ; IC95 % : 7.6 à 32.4 %) et la maladie est restée stable chez 26 patients (65 % ; IC95 % : 50.2 à 79.8 %).

La survie médiane a été 12.6 mois, et la survie sans progression de la maladie de 6.2 mois. Les effets indésirables rapportés ont été : éruption cutanée, diarrhée, protéinurie.

En conclusion, il s'agit d'une étude de phase I/II sur une petite cohorte qui montre une activité de l'association erlotinib + bévacizumab. Il est nécessaire d'avoir d'autres données pour confirmer l'utilisation de cette association dans cette situation.

Mésothéliome pleural malin (MPM)

Pas d'étude clinique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Herbst RS et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005 ; 23 (11) : 2544-55.

Irinotecan - CAMPTO (Oncologie thoracique)

Oncologie thoracique

Les données ne sont pas suffisantes dans le CBNPC. Dans le mésothéliome malin en 1^{ère} ligne, seule une étude de phase II non comparative sur 15 patients est disponible. Par ailleurs, il existe une multiplicité des médicaments dans le CBNPC et un médicament de la même classe (Topotécan) est disponible pour les CBPC.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Han JY et al. Randomized phase II study of two opposite administration sequences of irinotecan and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. Cancer 2006; 15:106:873-880.
2. Han JY et al. Phase II study of weekly irinotecan plus capecitabine for chemotherapy-naïve patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. Cancer 2005; 104:2759-65.
3. Nakano T, Chahinian AP, Shinjo M, Togawa N, Tonomura A, Miyake M, Ninomiya K, Yamamoto T, Higashino K. Cisplatin in combination with irinotecan in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a pilot phase II clinical trial and pharmacokinetic profile. Cancer. 1999 Jun 1;85(11):2375-84.
4. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, Einhorn L, Guthrie T Jr, Beck T, Ansari R, Ellis P, Byrne M, Morrison M, Hariharan S, Wang B, Sandler A. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006 May 1;24(13):2038-43.

Oxaliplatine - ELOXATINE (Oncologie thoracique)

Cancer bronchique non à petites cellules

En association avec vinorelbine

Une première étude de phase I/II avait permis d'évaluer la tolérance de l'association oxaliplatine-vinorelbine. Le rapport Efficacité / Tolérance de cette association chez des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique (stades IIIB et IV) naïfs de traitement a été évalué au cours d'un essai ouvert de phase II (n=28). Le taux de réponse a été de 35 % et la médiane de survie de 9.8 mois.

En association avec gemcitabine

Une première étude de phase I/II avait permis d'évaluer la tolérance de l'association oxaliplatine-gemcitabine ainsi que la dose recommandée. Le rapport Efficacité / Tolérance de cette association a été évalué au cours d'un essai de phase II ouvert chez 32 patients ayant (25 %) ou n'ayant pas (75 %) reçu de chimiothérapies antérieures et atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique (stades IIIB et IV). 16 % ont eu une réponse partielle et 19 % ont eu une réponse mineure. La toxicité a été principalement hématologique. Les auteurs concluent que l'association présente une certaine efficacité et un profil de tolérance acceptable mais estiment que de nouvelles évaluations sont nécessaires. Un nouvel essai ouvert de phase II a évalué l'efficacité et la tolérance de cette même association en 1^{ère} ligne du CBNPC (stades IIIB et IV) sur un total de 60 patients. Le taux de réponse globale a été de 25 %. La médiane de survie a été de 7.3 mois. La toxicité a été hématologique et non hématologique (nausées/vomissements, neurotoxicité).

En association à paclitaxel

L'efficacité de l'association oxaliplatine-paclitaxel a été évaluée chez des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique (stades IIIB et IV) naïfs de traitement au cours d'un essai ouvert de phase II (n=38). Le taux de réponse objective a été de 34,2 % et la médiane de survie de 9.2 mois. La toxicité a été hématologique (dont neutropénie grade 4) et non hématologique (neurotoxicité grades 1 et 2).

En association au docétaxel

L'association oxaliplatine-docétaxel n'a été évaluée qu'au cours d'un essai de phase I et un essai de phase II non comparatif.

En monothérapie

L'efficacité et la tolérance d'oxaliplatine en monothérapie chez des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique (stades IIIB et IV) naïfs de traitement au cours d'un essai ouvert de phase II (n=28). Le taux de réponse globale a été de 15 % et la médiane de survie de 8 mois.

Conclusion

Compte tenu de la fréquence de la pathologie, en particulier pour les formes localement avancées ou métastatiques, il est considéré que des essais de phase I ou II, le plus souvent non comparatifs et reposant sur de faibles effectifs ne sont pas d'un niveau de preuve suffisant.

Cancer bronchique à petites cellules

Absence de données publiées.

Mésothéliome pleural malin après chimiothérapies antérieures et en association au raltitrexed

Le mésothéliome malin en 2^{ème} ligne correspond à une situation orpheline. Dans une étude ouverte de phase II, l'association raltitrexed-oxaliplatine a permis d'obtenir un taux de réponse de 25 % (3/12) chez des patients prétraités (Fizazi, JCO 2003). Ces données ne sont pas suffisantes pour proposer un protocole temporaire.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Monnet I, Soulie P, de Cremoux H, Saltiel-Voisin S, Bekradda M, Saltiel JC, Brain E, Dupont-Andre G, Cvitkovic E. Phase I/II study of escalating doses of vinorelbine in combination with oxaliplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2001 Jan 5;19(2):458-63.
2. Monnet I, de CH, Soulie P, Saltiel-Voisin S, Bekradda M, Saltiel JC, Brain E, Rixe O, Yataghene Y, Missel JL, Cvitkovic E. Oxaliplatin plus vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: final results of a multicenter phase II study. Ann Oncol. 2002 Jan;13(1):103-7.

3. Faivre S, Le Chevalier T, Monnerat C, Lokiec F, Novello S, Taieb J, Pautier P, Lhomme C, Ruffie P, Kayitalire L, Armand JP, Raymond E. Phase I-II and pharmacokinetic study of gemcitabine combined with oxaliplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer and ovarian carcinoma. *Ann Oncol.* 2002 Sep;13(9):1479-89.
4. Franciosi V, Barbieri R, Aitini E, Vasini G, Cacciani GC, Capra R, Camisa R, Cascinu S. Gemcitabine and oxaliplatin: a safe and active regimen in poor prognosis advanced non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer.* 2003 Jul;41(1):101-6.
5. Cappuzzo F, Novello S, De Marinis F, Franciosi V, Maur M, Ceribelli A, Lorusso V, Barbieri F, Castaldini L, Crucitta E, Marini L, Bartolini S, Scagliotti GV, Crino L. Phase II study of gemcitabine plus oxaliplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2005 Jul 11;93(1):29-34.
6. Winegarden JD, Mauer AM, Otterson GA, Rudin CM, Villalona-Calero MA, Lanzotti VJ, Szeto L, Kasza K, Hoffman PC, Vokes EE; University of Chicago Phase II Network; Ohio State University. A phase II study of oxaliplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2004 Jun;15(6):915-20.
7. Kouroussis C, Agelaki S, Mavroudis D, Kakolyris S, Androulakis N, Kalbakis K, Souglakos J, Mallas K, Bozionelou V, Pallis A, Adamtziki H, Georgoulas V. A dose escalation study of docetaxel and oxaliplatin combination in patients with metastatic breast and non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2003 Jan-Feb;23(1B):785-91.
8. Raez LE, Santos ES, Lopes G, Rosado MF, Negret LM, Rocha-Lima C, Tolba K, Farfan N, Hamilton-Nelson K, Silva O, Roman E. Efficacy and safety of oxaliplatin and docetaxel in patients with locally advanced and metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* 2006 Sep;53(3):347-53. Epub 2006 Jul 17.
9. Monnet I, Brienza S, Hugret F, Voisin S, Gastiaburu J, Saltiel JC, Soulie P, Armand JP, Cvitkovic E, de Cremoux H. Phase II study of oxaliplatin in poor-prognosis non-small cell lung cancer (NSCLC). *ATTIT. Association pour le Traitement des Tumeurs Intra Thoraciques.* *Eur J Cancer.* 1998 Jun;34(7):1124-7.
10. Fennell DA, C Steele JP, Shamash J, Sheaff MT, Evans MT, Goonewardene TI, Nystrom ML, Gower NH, Rudd RM. Phase II trial of vinorelbine and oxaliplatin as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2005 Feb;47(2):277-81.
11. Schutte W, Blankenburg T, Lauerwald K, Schreiber J, Bork I, Wollscgkaeger B, Treutler D, Schneider CP, Bonner R. A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer.* 2003 Mar;4(5):294-7.
12. Fizazi K, Doubre H, Le Chevalier T, Riviere A, Viala J, Daniel C, Robert L, Barthelemy P, Fandi A, Ruffie P. Combination of raltitrexed and oxaliplatin is an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 15;21(2):349-54.

Cetuximab - ERBITUX (Oncologie thoracique)

Cancer bronchique non à petites cellules

Il existe uniquement des essais de phase II, un essai de phase III est en cours.

Cancer bronchique à petites cellules

Aucune étude publiée.

Mésothéliome

Aucune étude publiée.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Hanna N, Lilenbaum R, Ansari R, Lynch T, Govindan R, Janne PA, Bonomi P. Phase II trial of cetuximab in patients with previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Nov 20;24(33):5253-8.
2. Robert F, Blumenschein G, Herbst RS, Fossella FV, Tseng J, Saleh MN, Needle M. Phase I/IIa study of cetuximab with gemcitabine plus carboplatin in patients with chemotherapy-naïve advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 20;23(36):9089-96. Epub 2005 Nov 21.
3. Thienelt CD, Bunn PA Jr, Hanna N, Rosenberg A, Needle MN, Long ME, Gustafson DL, Kelly K. Multicenter phase I/II study of cetuximab with paclitaxel and carboplatin in untreated patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34):8786-93. Epub 2005 Oct 24.

Epirubicine FARMORUBICINE (Oncologie thoracique)

Mésothéliome pleural malin (MPM)

Données disponibles : 2 études cliniques de phase II.

Une étude de phase II (Berghmans T et al) a étudié l'association cisplatine + épirubicine chez 69 patients avec MPM. 24 cycles ont été administrés. 63 patients ont été évaluables avec un taux de réponse de 19 % (IC95% : 9 – 29 %) et une survie médiane de 13.3 mois. Les principaux effets indésirables rapportés ont été : nausée et vomissement, neutropénie et alopecie.

Une seconde étude (Portalone L et al) a étudié l'association épirubicine + gemcitabine chez 28 patients chimio-naïfs avec MPM de stade III.

Le traitement a été : épirubicine 100 mg/m² IV J1 + gemcitabine 1000 mg/m² IV à J1 et J8, toutes les 4 semaines ; 6 cycles.

2 patients (8 %) n'ont pas été évalués pour l'efficacité. Il y a eu 4 réponses partielles (14 %), 16 pathologies stables (69 %) et une progression de la maladie chez 3 patients (10 %). La survie médiane a été de 55 semaines (écart : 7-222), le délai médian jusqu'à progression de 30 semaines (écart 4-156), le taux de survie à 1 an de 32 % et à 2 ans de 11 %.

En conclusion, seules 2 études de phase II avec un faible taux de réponse (entre 14 et 19 % selon l'étude) sont disponibles. D'autres études sont nécessaires pour pouvoir conclure.

Tumeurs épithéliales thymiques

Les tumeurs épithéliales thymiques sont des pathologies rares. Les données d'évaluation clinique pour épirubicine dans cette indication sont insuffisantes pour valider un protocole temporaire.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Berghmans T et al. *A phase II study evaluating the cisplatin and epirubicin combination in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma*. Lung Cancer 2005 ; 50 (1) : 75-82.
2. Portalone L et al. *Epirubicin and gemcitabine as first-line treatment in malignant pleural mesothelioma*. Tumori 2005 ; 91 (1) : 15-8.

Gemcitabine - GEMZAR (Oncologie thoracique)

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) en situation adjuvante

Il n'existe pas d'études cliniques jugées pertinentes dans cette indication. L'efficacité de l'association cisplatine-gemcitabine n'est établie que dans les formes localement avancées ou métastatiques et il n'est pas possible de préjuger de son efficacité en situation adjuvante sur des données validées en situation localement avancée ou métastatique.

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique en 1^{ère} ligne en polychimiothérapie triplet + carboplatine et docétaxel ou +cisplatine et vinorelbine ou + autres

Données disponibles : études cliniques ayant étudié différentes associations en triplet incluant gemcitabine.

Une étude de phase III randomisée multicentrique (Allemagne-Suisse) (Laack E et al) a comparé gemcitabine + vinorelbine + cisplatine *versus* gemcitabine + vinorelbine chez 300 patients naïfs de traitement avec un CBNPC stade IIIB / IV.

Une seconde étude de phase III randomisée, multicentrique (Alberola V et al) a comparé gemcitabine + cisplatine *versus* gemcitabine + vinorelbine suivi par vinorelbine + ifosfamide *versus* gemcitabine + cisplatine + vinorelbine chez 555 patients présentant un CBNPC de stade IIIB ou IV :

- GC : gemcitabine 1250 mg/m² J1 et J8 + cisplatine 100 mg/m² J1 toutes les 3 semaines, 6 cycles ;
- GCV : gemcitabine 1000 mg/m² J1 et J8 + cisplatine 100 mg/m² J1 + vinorelbine 25 mg/m² J1 et J8 toutes les 3 semaines, 6 cycles ;
- GV-VI : gemcitabine 1000 mg/m² + vinorelbine 30 mg/m² J1 et J8, toutes les 3 semaines, 3 cycles puis vinorelbine 30 mg/m² J1 et J8 + ifosfamide 3 g/m² J1, toutes les 3 semaines, 3 cycles.

Le taux de réponse a été significativement inférieur dans le doublet sans platine : GC 42 % ; GCV 41 % ; GV-VI 27 % ; GC vs GV-VI : p = 0.003

Il n'y a pas de différence en termes de survie médiane ou de « time to progression » entre les différents groupes.

La toxicité a été plus importante pour le triplet GCV :

- neutropénie de grade 3 ou 4 : GC 32 % ; GCV 57 % ; GV-VI 27 % ; p < 0.05 ;
- neutropénie fébrile : GC 4 % ; GCV 19 % ; GV-VI 5% ; p < 0.0001 ;
- thrombocytopénie de grade 3 ou 4 : GC 19 % ; GCV 23 % ; GV-VI 3 % ; p = 0.0001 ;
- vomissements de grade 3 ou 4 : GC 22 % ; GCV 32 % ; GV-VI 6 % ; p < 0.0001.

En conclusion, ces études sur l'utilisation de triplets comportant gemcitabine ne montrent pas de bénéfice en termes de survie médiane avec une toxicité plus importante pour le triplet par rapport au doublet.

Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) diffus

Une étude de phase II (Neubauer MA et al) a étudié l'association gemcitabine + carboplatine chez 69 patients naïfs de traitement (66 évaluable) avec un CBPC diffus : carboplatine (AUC = 5) à J1 + gemcitabine 1100 mg/m² à J1 et J8, tous les 21 jours pendant 4 cycles.

Il y a eu 2 réponses complètes (3.0 %), 26 réponses partielles (39.5 %) et 23 malades ont stabilisé leur pathologie (38.4 %). 15 patients ont eu une progression de la maladie (22.7 %). La survie médiane a été de 9.2 mois (1-22.6) avec un taux de survie à 1 an de 33 % et un délai médian de progression de 3.8 mois (1.0-9.9).

Une toxicité grade 3- 4 a été rapportée : neutropénie (39.1 %), thrombocytopénie (31.9 %), anémie (13.0 %) et asthénie (4.3 %).

En conclusion, il s'agit d'une étude de phase II qui montre une certaine efficacité de l'association gemcitabine + carboplatine chez des patients avec un CBPC diffus. D'autres études sont nécessaires pour confirmer cette indication.

Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) en 1^{ère} ligne

Une étude de phase II, multicentrique (Italie), randomisée (De Marinis F et al) a comparé gemcitabine + cisplatine + étoposide *versus* gemcitabine + cisplatine 1^{ère} ligne chez 140 patients naïfs de traitement avec un CBPC avancé de faible pronostic.

Les traitements étaient :

- GEC : cisplatine : 70 mg/m² J1 ; étoposide 50 mg/m² J1 à J3 ; gemcitabine 1000 mg/m² J1 et J8 ;
- GC : Cisplatine 70 mg/m² J1 + gemcitabine 1250 mg/m² J1 et J8 ; un cycle tous les 21 jours.

626 cycles ont été administrés (303 GEC, 323 GC) avec une moyenne de 4 cycles par patient dans chaque bras.

Les taux de réponse objective ont été :

- 63 % (IC95% ; 49-71 %) pour GEC

- 57 % (IC95% ; 43-67 %) pour GC ; avec un taux de réponse complète plus élevé dans le groupe GEC (18.6 % vs 4.3 % pour GC).

Le délai de progression de la maladie a été similaire dans les 2 groupes : 6 mois (GEC) vs 7 mois (GC) ainsi que la survie médiane : 9.5 mois (GEC) vs 10 mois (GC) ; les taux de survie à 1 an : GEC 50% vs GC 48% et à 2 ans : GEC 9% vs GC 7%.

La myélosuppression a été la principale toxicité observée dans les 2 groupes, mais de façon plus prononcée dans le groupe GEC :

- Neutropénie sévère de grade 3 ou 4 : 41 % pour GEC vs 24 % pour GC,
- Neutropénie fébrile : 10% pour GEC vs 0% pour GC,
- Thrombocytopénie sévère : 41% GEC vs 27% GC,

Dans le groupe GEC, les taux de retard de traitement et de réduction de dose ont été supérieurs.

Pour la toxicité non hématologique, il n'y a pas de différence.

En conclusion, cette étude montre un taux de réponse complète plus élevé dans le groupe gemcitabine + cisplatine. Des données complémentaires sont nécessaires.

Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) après chimiothérapies antérieures, en monothérapie

Données disponibles : études de phase II.

Une étude de phase II (Hoang T et al) a étudié gemcitabine monothérapie chez 27 patients en rechute avec un CBPC (2^{ème} ligne).

Le schéma posologique a été le suivant : gemcitabine 1250 mg/m² IV à J1 et J8, toutes les 3 semaines.

Sur les 24 patients qui ont reçu au moins 2 cycles de gemcitabine, seulement 3 ont stabilisé leur pathologie après 6 cycles, alors que 21 ont progressé. Le délai de progression a été de 6 semaines chez les patients dits « sensibles » (groupe S) et de 5.6 semaines chez les patients « résistants » (groupe R), avec une survie médiane pour les patients « sensibles » et « résistants » 8.8 mois et 4.2 mois respectivement, soit 6.4 mois en global.

Le taux de survie à 1 an a été de 33 % pour le groupe S, de 16.7 % sur le groupe R et de 25.4 % tout patients. Les effets indésirables rapportés ont été : myélosuppression avec neutropénie grade 3-4 (30 %) et thrombocytopénie grade 3 (30 %).

Une seconde étude de phase II (Masters GA et al) a étudié gemcitabine en monothérapie chez 46 patients avec un CBPC en récurrence.

Gemcitabine a été administrée à la posologie de 1000 mg/m² à J1 – J8 – J15, le cycle étant répété tous les 28 jours.

Les taux de réponse ont montré une réponse objective de 11.9 % (IC90% 4.9 à 23.7 %) tous patients confondus avec 1 réponse chez un patient « réfractaire » (5.6 %) et 4 chez des patients « sensibles » (16.7 %).

La durée de rémission a été de 1.8 à 4.1 mois et la survie médiane de 7.1 mois.

En termes de toxicité, ont été rapportées des leucopénies de grade 3 ou 4 (18 % - 8 patients), des neutropénies de grade 3 ou 4 (27 % - 12 patients) et des thrombocytopénies de grade 3 ou 4 (27 % - 12 patients).

La troisième étude de phase II (van der Lee I et al) a étudié gemcitabine en monothérapie en cas de CPBC réfractaire 2^{ème} ligne chez 38 patients.

Il y a eu 5 réponses partielles, 0 réponse complète soit un taux de réponse global de 13 % (IC95% ; 6-27 %).

Le délai de progression de la maladie est variable : 4 à 20 semaines, avec une moyenne de 8 semaines. La survie médiane a été de 17 semaines (4-84 semaines).

Une toxicité hématologique a été rapportée : thrombocytopénie de grade 3 (28 %) et leucopénie de grade 3 (18 %). Une toxicité non hématologique a surtout concerné des nausées.

En conclusion, il s'agit uniquement d'études de phase II concernant gemcitabine administrée en monothérapie chez des patients présentant un CBPC réfractaire. Les taux de réponse sur ces petites cohortes sont faibles. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données.

Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) après chimiothérapie(s) antérieure(s), en association

Une étude de phase III randomisée, multicentrique (Steele JP) a comparé gemcitabine + carboplatine vs cisplatine + étoposide chez 77 patients (39/38) avec un CBPC stade avancé, de faible pronostic.

Chaque cycle de 21 jours comprenait :

- gemcitabine 1200 mg/m² à J1 et J8 + carboplatine (AUC = 5) à J1 ou
- cisplatine 60 mg/m² à J1 + étoposide 120 mg/m² IV à J1 + 100 mg per os à J2 et J3

Une toxicité hématologique a été rapportée dans 25 % des cycles gemcitabine / carboplatine et dans 16 % des cycles cisplatine / étoposide.

Dans le groupe cisplatine + étoposide, ont également été observés : alopecie, néphropathie, nausées et vomissements, neutropénie.

Le groupe London Lung Cancer Group ne conclut pas sur l'activité, la tolérance chez ce type de patients.

Une étude de phase II, multicentrique (Italie) (Rapti A et al) a étudié l'association gemcitabine + vinorelbine chez 35 patients en 3^{ème} ligne et réfractaires à une 1^{ère} ligne présentant un CBPC en rechute.

Le schéma associait gemcitabine 1100 mg/m² et vinorelbine 25 mg/m² à J1 – J8 toutes les 3 semaines.

Il y a eu : 2 réponses partielles (6 %) observées pendant 5.6 mois (PR3) et 11.1 mois (R), la pathologie est restée stable chez 8 patients (23 %) et elle a progressé chez 25 patients (71 %). La médiane de survie globale a été de 4.5 mois avec un taux de survie globale à 6 mois de 42.6 %.

Les effets indésirables hématologiques rapportés ont été notamment :

- neutropénie grade 3-4 chez 25 % des patients,
- thrombocytopénie grade 3-4 chez 14 % des patients.

Une neutropénie fébrile a été observée chez 3 patients (8.6 %) avec 1 décès par sepsis.

Une toxicité non hématologique a été rapportée avec : neurotoxicité grade 2 chez 14 % des patients et asthénie grade 2-3 chez 17 % des patients.

Une étude de phase II multicentrique (Italie) (Agelaki S et al) a étudié l'association gemcitabine + irinotécan chez 31 patients en rechute avec un CBPC déjà traité en 2^{ème} ligne.

Le traitement était : gemcitabine 1000 mg/m² à J1 et J8 + irinotécan 300 mg/m² à J8, tous les 21 jours.

16 (52 %) des patients ont une tumeur « sensible » et 15 (48 %) une tumeur « réfractaire ». 15 (48 %) patients ont reçu 2 ou plus cycles.

Tous les patients sont évaluables pour la toxicité, 26 pour l'analyse des réponses.

Une moyenne de 3 cycles par patient a été administrée (écart 1 – 6).

Il y a eu 3 réponses partielles avec un taux global de réponse de 10 % (IC95% : 0.73 – 20.09) ; la pathologie a été stable chez 7 patients (22 % ; analyse en intention de traiter).

Deux des répondants avaient une tumeur « réfractaire » et 1 une tumeur « sensible ».

Le délai de progression médian a été de 4.5 mois, avec une durée médiane des réponses de 2.5 mois, et une survie médiane de 6 mois.

Une toxicité hématologique a été observée avec notamment :

- neutropénie grade 3–4 ont été observés chez 9 patients (29%).
- thrombocytopénie grade 3–4 chez 4 patients (13%).

Parmi les autres effets indésirables rapportés, une diarrhée de grade 3–4 a été observée chez 3 patients (10 %). 3 patients ont eu une neutropénie fébrile. Il n'y a pas eu de décès lié au traitement.

Une étude de phase II multicentrique (Grèce) (Agelaki S et al) a étudié l'association gemcitabine + docétaxel chez 22 patients ayant un CBPC déjà traité en 2^{ème} ligne + réfractaire à 1^{ère} ligne de chimiothérapie : gemcitabine 1000 mg/m² à J1 et J8 + docétaxel 75 mg/m² à J8, tous les 21 jours. 15 (22 %) des 22 patients ont reçu 2 précédents protocoles et 14 (64 %) sont réfractaires à la 1^{ère} ligne de chimiothérapie.

Il n'y a eu aucune réponse complète ou partielle, mais une stabilisation de la pathologie chez 1 patient (5 %). La survie médiane a été de 14 semaines et le taux de survie à 6 mois de 28 %. Une toxicité de grade 2 ou 3 a été rapportée de manière peu fréquente et facilement maniable.

En conclusion, les données de ces études montrent une efficacité des associations incluant gemcitabine. D'autres études sont nécessaires pour pouvoir conclure.

Mésothéliome pleural malin (MPM) en 1^{ère} ligne en monothérapie

Données disponibles : une étude de phase II (van Meerbeeck JP et al) avec l'utilisation de gemcitabine en monothérapie (1250 mg/m² IV 30 min à J1 – J8 – J15 ; cycles de 28 jours ; jusqu'à 10 cycles tant que la progression ou une toxicité le permettaient) chez 27 patients naïfs de traitement présentant un MPM histologiquement prouvé.

Il y a eu 2 réponses objectives soit un taux de réponse de 7 % (IC 95% : 1-24 %) et une survie médiane de 8 mois.

Une neutropénie de grade 3 ou 4 a été observée chez 30 % des patients, sans épisode de neutropénie fébrile. 1 cas de syndrome urémique hémolytique imputé à gemcitabine.

En conclusion, il s'agit d'une étude de phase II chez un petit nombre de patients présentant un MPM histologiquement prouvé qui a montré un faible taux de réponse (7 %). D'autres études sont nécessaires.

Mésothéliome pleural malin (MPM) en 1^{ère} ligne en association

Données disponibles : plusieurs études de phase II.

- Une première étude de phase II multicentrique (Italie) (Favaretto AG et al) a étudié l'association gemcitabine + carboplatine (carboplatine (AUC = 5) à J1 + gemcitabine 1000 mg/m² à J1–J8–J15 ; cycle répété toutes les 4 semaines) chez 50 patients (dont 62 % de patients naïfs de traitement) présentant un MPM 1^{ère} et 2^{ème} ligne :

Les taux de réponse ont été :

- réponse partielle : 36 % (13 patients ; IC95% : 15-40%) ;

- progression de la pathologie : 24 % (12 patients) ;

- stabilisation de la pathologie : 25 % (50 patients). Il n'y a eu aucune réponse complète.

La durée médiane de la réponse a été de 55 semaines avec des écarts entre 13-113 semaines.

La survie moyenne a été de 66 semaines avec 53 % des patients vivants à 1 an, 30 % à 2 ans et 20 % à 3 ans. La période sans progression de la maladie a été de 40 semaines.

Le bénéfice clinique a été bon : amélioration de la dyspnée (46 %), augmentation du poids (40 %), réduction de la douleur (26 %).

L'association a été globalement bien tolérée : 18 épisodes (11 %) de leucopénie de grade 3 ou 4 (évalué sur les 4 premiers cycles) ; des cas de thrombocytopénie plus fréquents : 24 épisodes (15 %) de grade 3 ou 4 chez 17 patients mais réversibles et sans complication type sepsis ou hémorragie ; 8 épisodes (5 %) d'anémie de grade 3. Il n'y a pas eu de toxicité non hématologique de grade 3-4.

- Une étude de phase II multicentrique (van Haarst JM et al) a évalué l'association gemcitabine + cisplatine chez 25 patients naïfs de traitement présentant un MPM (en 1^{ère} ligne).

Chaque cycle de 3 semaines comprenant : gemcitabine 1250 mg/m² à J1 et J8 + cisplatine 80 mg/m² à J1, maximum 6 cycles.

25 patients ont été évaluables (7 patients non évaluables) avec des taux de réponse suivant :

- 4 réponses partielles (PR) : ORR 16 % ; IC95% : 1-31% ;
- 0 réponse complète ;
- 18 pathologies stables ;
- 3 progressions de la maladie.

Le délai de progression a été de 6.1 mois (IC95% ; 5.7 à 6.5 mois) avec une durée médiane de survie médiane de 14.6 mois à partir du diagnostic et de 9.6 mois à partir du début du traitement (IC95% ; 7.3 à 11.4 mois).

Il n'y a pas eu de différence significative concernant la qualité de vie. Il n'y a pas eu de toxicité inattendue.

Cette même association avait également été évaluée dans un essai de phase II (Byrne, JCO, 1999) conduit sur 21 patients et rapportant une réponse partielle chez 9 patients (47.6 %).

- Une autre étude de phase II multicentrique (Schutte W et al) a étudié l'association gemcitabine + oxaliplatine chez 25 patients naïfs de traitement, ambulatoires présentant un MPM (en 1^{ère} ligne).

Chaque cycle de 21 jours comprenait : gemcitabine 1000 mg/m² IV sur 30 min + oxaliplatine 80 mg/m² IV sur 30 min à J1 et J8 ; 3 cycles maximum.

Il y a eu une réponse partielle chez 10 patients (40 % ; IC95% 21-61 %) ; la pathologie est restée stable chez 6 patients (24 % ; IC95% 9-45 %) et elle a progressé chez 9 patients (36 % ; IC95% 18-57 %) avec un délai médian de la progression de la maladie de 7 mois.

La survie médiane a été de 13 mois avec un taux de survie à 1 an de 60 % (IC95% : 31-72 %) et 2 décès par progression de la maladie.

La toxicité a été principalement hématologique ; des nausées et vomissements de grade 3-4 ont été rapportés chez 8% des malades, des neuropathies chez 8% et des diarrhées chez 4%.

En conclusion, il s'agit d'études de phase II concernant l'utilisation de gemcitabine en association à un sel de platine (cisplatine, oxaliplatine ou carboplatine). Ces études ont montré des réponses partielles. L'association gemcitabine + carboplatine a par ailleurs montré un bon bénéfice clinique. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données.

Mésothéliome pleural malin (MPM) après chimiothérapie(s) antérieure(s) et en association

Une étude de phase II multicentrique (Nowak AK et al) a étudié l'association gemcitabine + cisplatine chez 53 patients prétraités avec un MPM (en 2^{ème} ligne).

Le traitement comprenant : cisplatine 100 mg/m² IV à J1 + gemcitabine 1000 mg/m² IV à J1-J8-J15 ; cycle répété tous les 28 jours, 6 cycles maximum.

La qualité de vie et la fonction pulmonaire ont été évaluées à chaque cycle.

La meilleure réponse chez 52 patients a été :

- réponse complète : 0 ;
- réponse partielle : 17 (33 % ; IC95% : 20-46 %) ;
- pathologie stable : 31 (60 %) ;
- progression de la pathologie : 4 (7 %) avec un délai moyen avant progression de la pathologie de 6.4 mois.

La survie médiane à partir du diagnostic et à partir du traitement a été respectivement de 17.3 mois et de 11.2 mois.

En termes de qualité de vie, la capacité vitale et la qualité de vie globale des patients sont restées stables chez tous les patients et améliorées significativement chez les patients répondeurs (p = 0.002).

La toxicité majeure a été une toxicité hématologique ce qui nécessitait de limiter l'intensité de dose moyenne à 75 % diminution de la dose de gemcitabine.

Les fréquences des effets indésirables hématologiques ont été notamment :

- thrombocytopénie grade 3-4 : 49 % des patients,
 - neutropénie de grade 3 ou 4 : 56 % des patients.
- 2 patients ont développé une neutropénie fébrile.

En conclusion, cette étude montre un effet bénéfique en termes de qualité de vie pour l'association gemcitabine + cisplatine chez des patients prétraités avec un MPM. D'autres études sont nécessaires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Van Zandwijk N et al. Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group (EORTC 08955). *J Clin Oncol* 2000 ; 18 (14) : 2658-64.
2. Laack E et al. Randomized phase III study of gemcitabine and vinorelbine versus gemcitabine, vinorelbine, and cisplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: from the German and Swiss Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 (12) : 2348-56.
3. Alberola V et al. Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 (17) : 3207-13.
4. Neubauer MA et al. Results of a phase II multicenter trial of weekly docetaxel and gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005 ; 47 (1) : 121-7.
5. Steele JP. Gemcitabine/carboplatin versus cisplatin/etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer: a phase III randomized trial with quality-of-life evaluation. *Semin Oncol* 2001 ; 28 (3 Suppl 10) : 15-8.
6. Rapti A et al. Combination of vinorelbine plus gemcitabine in previously treated patients with small cell lung cancer: a multicentre phase II study. *Lung Cancer* 2005 ; 49 (2) : 241-4.
7. De Marinis F et al. A multicenter, randomized, Phase II study of cisplatin, etoposide, and gemcitabine or cisplatin plus gemcitabine as first-line treatment in patients with poor-prognosis small cell lung carcinoma. *Cancer* 2005 ; 103 (4) : 772-9.
8. Agelaki S et al. A multicenter phase II study of the combination of irinotecan and gemcitabine in previously treated patients with small-cell lung cancer. *Oncology* 2004 ; 66 (3) : 192-6.
9. Agelaki S et al. A multicenter phase II study of the combination of gemcitabine and docetaxel in previously treated patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004 ; 43 (3) : 329-33.
10. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, Dewar J, van Hazel G, Buck M, de Klerk NH, Robinson BW. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol.* 1999 Jan;17(1):25-30.
11. van Meerbeeck JP et al. A Phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Cancer* 1999 ; 85 (12) : 2577-82.
12. Favaretto AG et al. Gemcitabine combined with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: a multicentric phase II study. *Cancer* 2003 ; 97 (11) : 2791-7.
13. Nowak AK et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002 ; 87 (5) : 491-6.
14. Van Haarst JM et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2002 ; 86 (3) : 342-5.
15. Schutte W et al. A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2003 ; 4 (5) : 294-7.

Topotecan IV - HYCAMTIN (Oncologie thoracique)

Cancer bronchique non à petites cellules

Seules des données issues d'essais de phase II chez des patients en rechute sont disponibles et sont considérées comme insuffisantes.

Mésothéliome

Un seul essai de phase II peu concluant est disponible.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Joppert MG, Garfield DH, Gregurich MA, Nemunaitis JJ, Marsland TA, Khandelwal P, Asmar L. A phase II multicenter study of combined topotecan and gemcitabine as first line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003 Feb;39(2):215-9.
2. Rinaldi DA, Lormand NA, Brierre JE, Cole JL, Barnes BC, Mills G, Yadlapati S, Felicia Fontenot M, Buller EJ, Rainey JM. A Phase II trial of topotecan and gemcitabine in patients with previously treated, advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 2002 Sep 15;95(6):1274-8.
3. Kindler HL, Kris MG, Smith IE, Miller VA, Grant SC, Krebs JB, Ross GA, Slevin ML. Phase II trial of topotecan administered as a 21-day continuous infusion in previously untreated patients with stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 1998 Oct;21(5):438-41.
4. Maksymiuk AW, Marschke RF Jr, Tazelaar HD, Grill J, Nair S, Marks RS, Brooks BJ, Mailliard JA, Burton GM, Jett JR. Phase II trial of topotecan for the treatment of mesothelioma. *Am J Clin Oncol*. 1998 Dec;21(6):610-3.

Vinorelbine - NAVELBINE IV (Oncologie thoracique)

Cancer bronchique à petites cellules

Seules des études de phase II en monothérapie ou en association à carboplatine, gemcitabine ou paclitaxel sont disponibles.

Mésothéliome pleural malin

Une seule étude disponible.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Furuse et col.. Phase II Study of Vinorelbine in Heavily Previously Treated Small Cell Lung Cancer *Oncology* 1996; 53: 169-172 .
2. Jassem et col. *Phase II Study of Vinorelbine (Navelbine) in Previously Treated Small Cell Lung Cancer Patients* *Eur J Cancer*, Vol 29A, No 12, 1993; 1720-1722.
3. Gridelli et col. *Carboplatin Plus Vinorelbine, a New Well-Tolerated and Active Regimen for the Treatment of Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: A phase II study* *Journal of Clinical Oncology*, Vol 16, No 4 (April), 1998; 1414-1419.
4. Hainsworth et col. *Combination Chemotherapy with Gemcitabine and Vinorelbine in the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Small Cell Lung Cancer: A Phase II Trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network Cancer Investigation*, Vol 21, No 2, 2003; 193-199 .
5. Iaffaioli et col. *Phase I study of vinorelbine and paclitaxel in small-cell lung cancer* *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 41: 86-90 (réf. 18).
6. Steele et col. *Phase II Study of Vinorelbine in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma*. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, No 23 (December 1), 2000; 3912-3917

Paclitaxel - TAXOL (Oncologie thoracique)

Cancer bronchique non à petites cellules en situation adjuvante

Un essai de phase III randomisé a été réalisé chez des patients atteints d'un CBNPC au stade IB pour évaluer l'intérêt de l'association paclitaxel-carboplatine (PC) après résection chirurgicale. Deux groupes de patients ont été suivis, le premier était traité par PC alors que le second ne recevait pas de chimiothérapie. 344 patients ont été randomisés. Les résultats intermédiaires présentés à l'ASCO en 2004 étaient en faveur du groupe PC notamment sur la survie à 4 ans (71 % pour PC vs 59 %, p=0.028) et le taux de mortalité lié au cancer du poumon (15 % vs 26%). Les résultats à plus long terme ont été présentés à l'ASCO en 2006. Le bénéfice initialement retrouvé n'a pas été confirmé puisque le taux de survie à 5 ans n'a pas été différent entre les deux groupes (60 % versus 57 % ; p=0.32). Les données actuellement disponibles sont donc insuffisantes pour proposer un protocole temporaire.

Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en 1^{ère} ligne et en association à oxaliplatine

L'efficacité de l'association oxaliplatine-paclitaxel n'a été évaluée chez des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique (stades IIIB et IV) naïfs de traitement qu'au cours d'un essai ouvert de phase II (n=38).

Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en 1^{ère} ligne et en association à carboplatine et gemcitabine

Un essai de phase II/III randomisé ouvert multicentrique a été conduit pour comparer l'association gemcitabine-paclitaxel-carboplatine (PCG) par rapport à l'association paclitaxel-carboplatine (PC) chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique en première ligne de traitement (n=324). Le taux de réponse a été plus élevé dans le groupe PCG (43.6 % vs 20.2 %, p < 0.001) de même que le délai de progression (7.6 mois vs 5.1, p=0.012) et la médiane de survie (10.8 mois vs 8.3, p=0.032). La toxicité hématologique a été supérieure dans le groupe PCG.

Il est considéré que des données complémentaires sur les triples associations sont nécessaires.

Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après chimiothérapie(s) antérieure(s)

Paclitaxel a été testé dans plusieurs essais non comparatifs de phase II en 2^{ème} ligne chez des patients atteints de CBNPC avancé ou métastatique après échec d'une 1^{ère} ligne comprenant des sels de platine. Compte tenu de ces seuls éléments, il est considéré cependant que l'utilisation de paclitaxel dans le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure, n'est pas d'un niveau de preuve suffisant.

Cancer bronchique à petites cellules

Cancer bronchique à petites cellules diffus en 1^{ère} ligne

La chimiothérapie de référence des CBPC diffus est une association d'un sel de platine à étoposide.

D'autres schémas comprenant de paclitaxel en monothérapie ou en association à carboplatine ont été évalués au cours d'essais cliniques de phase II non comparatifs ne permettant donc pas un positionnement par rapport à l'association sels de platine-étoposide.

Cancer bronchique à petites cellules après chimiothérapie(s) antérieure(s)

Les seules données disponibles sont issues d'essais de phase II non comparatifs en monothérapie ou en association à carboplatine, doxorubicine ou ifosfamide.

Mésothéliome pleural malin

L'utilisation de paclitaxel dans le mésothéliome pleural malin a fait l'objet de plusieurs essais de phase II chez des patients naïfs de traitement. Ces essais non comparatifs et portant sur de faibles effectifs ont donné des résultats modestes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Strauss GM., Herndon J., Maddaus MA., Johnstone DW., Johnson EA., Watson DM. et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC) : Report of Cancer Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. [Abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2004 ; 22 (14S) : 7019.
2. G. M. Strauss, J. E. Herndon, M. A. Maddaus, D. W. Johnstone, E. A. Johnson, D. M. Watson, D. J. Sugarbaker, R. A. Schilsky, E. E. Vokes, M. R. Green, a. for the CALGB, Radiation Therapy Oncology Group, Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. [Abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2006 n° 7007.
3. Winegarden JD, Mauer AM, Otterson GA, Rudin CM, Villalona-Calero MA, Lanzotti VJ, Szeto L, Kasza K, Hoffman PC, Vokes EE; University of Chicago Phase II Network; Ohio State University. A phase II study of oxaliplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2004 Jun;15(6):915-20.
4. Paccagnella A, Oniga F, Bearz A, Favaretto A, Clerici M, Barbieri F, Riccardi A, Chella A, Tirelli U, Ceresoli G, Tumolo S, Ridolfi R, Bion R, Nicoletto MO, Belloni P, Veglia F, Ghi MG. Adding gemcitabine to paclitaxel/carboplatin combination increases survival in advanced non-small-cell lung cancer: results of a phase II-III study. J Clin Oncol. 2006 Feb 1;24(4):681-7.
5. Sculier JP, Berghmans T, Lafitte JJ, Richez M, Recloux P, Van Cutsem O, Ninane V, Mommen P, Paesmans M, Klastersky J; European Lung Cancer Working Party. A phase II study testing paclitaxel as second-line single agent treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer failing after a first-line chemotherapy. Lung Cancer. 2002 Jul; 37(1):73-7.

6. Socinski MA, Schell MJ, Bakri K, Peterman A, Lee JH, Unger P, Yates S, Hudgens S, Kies MS. Second-line, low-dose, weekly paclitaxel in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung carcinoma who fail first-line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel. *Cancer*. 2002 Sep 15;95(6):1265-73.
7. Koumaki G, Demiri M, Barbounis V, Vassilomanolakis M, Gontikakis E, Pamouksoglou P, Dahabre J, Efremidis AP. Is weekly paclitaxel superior to paclitaxel given every 3 weeks? Results of a phase II trial. *Lung Cancer*. 2002 Mar;35(3):315-7.
8. Yasuda K, Igishi T, Kawasaki Y, Kato K, Matsumoto S, Katayama S, Sako T, Shigeoka Y, Suyama H, Sugitani A, Yamamoto M, Hitsuda Y, Shimizu E. Phase II study of weekly paclitaxel in patients with non-small cell lung cancer who have failed previous treatments. *Oncology*. 2004; 66(5):347-52.
9. Buccheri G, Ferrigno D; Cuneo Lung Cancer Study Group. Second-line weekly paclitaxel in patients with inoperable non-small cell lung cancer who fail combination chemotherapy with cisplatin. *Lung Cancer*. 2004 Aug;45(2):227-36.
10. Ceresoli GL, Gregorc V, Cordio S, Bencardino KB, Schipani S, Cozzarini C, Bordonaro R, Villa E. Phase II study of weekly paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2004 May;44(2):231-9.
11. Neubauer M, Schwartz J, Caracandas J, Conkling P, Ilegbodu D, Tuttle T, Asmar L. Results of a phase II study of weekly paclitaxel plus carboplatin in patients with extensive small-cell lung cancer with Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 2, or age > or = 70 years. *J Clin Oncol*. 2004 May 15;22(10):1872-7.
12. Gridelli C, Manzione L, Perrone F, Veltri E, Cioffi R, Caprio MG, Frontini L, Rossi A, Barletta E, Barzelloni ML, Bilancia D, Gallo C. Carboplatin plus paclitaxel in extensive small cell lung cancer: a multicentre phase 2 study. *Br J Cancer*. 2001 Jan 5;84(1):38-41.
13. Kirschling RJ, Grill JP, Marks RS, Kugler JW, Gerstner JB, Kuross SA, Michalak JC, Windschitl HE, Krewer KD, Jett JR. Paclitaxel and G-CSF in previously untreated patients with extensive stage small-cell lung cancer: a phase II study of the North Central Cancer Treatment Group. *Am J Clin Oncol*. 1999 Oct;22(5):517-22.
14. Ettinger DS, Finkelstein DM, Sarma RP, Johnson DH. Phase II study of paclitaxel in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1995 Jun;13(6):1430-5.
15. Jett JR, Kirschling RJ, Jung SH, Marks RS. A phase II study of paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in previously untreated patients with extensive-stage small cell lung cancer: a study of the North Central Cancer Treatment Group. *Semin Oncol*. 1995 Jun;22(3 Suppl 6):75-7.
16. Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N, Asai G, Moriyama A, Nakagawa K, Kudoh S, Takada M, Minato Y, Fukuoka M. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2006 Jan-Feb;26(1B):777-81.
17. Kakolyris S, Mavroudis D, Tsavaris N, Souglakos J, Tsiafaki P, Kalbakis K, Agelaki S, Androulakis N, Georgoulas V. Paclitaxel in combination with carboplatin as salvage treatment in refractory small-cell lung cancer (SCLC): a multicenter phase II study. *Ann Oncol*. 2001 Feb;12(2):193-7.
18. Kosmas C, Tsavaris NB, Malamos NA, Vadiaka M, Koufos C. Phase II study of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin as second-line treatment in relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 1;19(1):119-26.
19. Sonpavde G, Ansari R, Walker P, Sciortino DF, Gabrys GT, Murdock A, Gonin R, Einhorn LH. Phase II study of doxorubicin and paclitaxel as second-line chemotherapy of small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group Trial. *Am J Clin Oncol*. 2000 Feb;23(1):68-70.
20. Smit EF, Fokkema E, Biesma B, Groen HJ, Snoek W, Postmus PE. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 1998;77(2):347-51.
21. Vogelzang NJ, Herndon JE 2nd, Miller A, Strauss G, Clamon G, Stewart FM, Aisner J, Lyss A, Cooper MR, Suzuki Y, Green MR. High-dose paclitaxel plus G-CSF for malignant mesothelioma: CALGB phase II study 9234. *Ann Oncol*. 1999 May;10(5):597-600.
22. Van Meerbeeck J, Debruyne C, van Zandwijk N, Postmus PE, Pennucci MC, van Breukelen F, Galdermans D, Groen H, Pinson P, van Glabbeke M, van Marck E, Giaccone G. Paclitaxel for malignant pleural mesothelioma: a phase II study of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *Br J Cancer*. 1996 Sep;74(6):961-3.

Docetaxel - TAXOTERE (Oncologie thoracique)

Cancer Bronchique Non à Petites Cellules localement avancé non résécable en association à la radiothérapie

Les seules données disponibles concernant docetaxel en radiochimiothérapie concomitante proviennent d'essais de phase I/II non comparatifs (Brunsvig, Kiura) et sont considérées comme insuffisantes.

Cancer Bronchique Non à Petites Cellules totalement réséqué en situation adjuvante

Aucune donnée en adjuvant.

Cancer Bronchique à petites cellules

Seules des données issues d'essais de phase II sont disponibles.

Mésothéliome

Un seul essai de phase II peu concluant est disponible.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Brunsvig PF, Hatlevoll R, Berg R, Lauvvang G, Owre K, Wang M, Aamdal S. Weekly docetaxel with concurrent radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a phase I/II study with 5 years' follow-up. *Lung Cancer*. 2005 Oct;50(1):97-105.

2. Kiura K, Ueoka H, Segawa Y, Tabata M, Kamei H, Takigawa N, Hiraki S, Watanabe Y, Bessho A, Eguchi K, Okimoto N, Harita S, Takemoto M, Hiraki Y, Harada M, Tanimoto M; Okayama Lung Cancer Study Group. Phase I/II study of docetaxel and cisplatin with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2003 Sep 1;89(5):795-802.
3. Kasahara K, Kimura H, Shibata K, Araya T, Sone T, Oribe Y, Furusho S, Kita T, Shirasaki H, Oribe Y, Yoshimi Y, Ueda A, Tachibana H, Shintani H, Mizuguchi M, Nishi K, Fujimura M, Nakao S. A phase II study of combination chemotherapy with docetaxel and carboplatin for patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2006 Sep-Oct;26(5B):3723-8.
4. Agelaki S, Veslemes M, Syrigos K, Palamidis F, Polyzos A, Papakotoulas P, Kentepozidis N, Milaki G, Tzanakis N, Kouroussis C, Vamvakas L, Georgoulis V; Hellenic Oncology Research Group. A multicenter phase II study of the combination of gemcitabine and docetaxel in previously treated patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2004 Mar;43(3):329-33.
5. Hainsworth JD, Carrell D, Drengler RL, Scroggin C Jr, Greco FA. Weekly combination chemotherapy with docetaxel and gemcitabine as first-line treatment for elderly patients and patients with poor performance status who have extensive-stage small cell lung carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Cancer*. 2004 Jun 1;100(11):2437-41.
6. Skarlos DV, Dimopoulos AM, Kosmidis P, Papakostas P, Pavlidis N, Bacoyiannis C, Kiamouris C, Klouvas G, Gogas H, Fountzilias G, Samantas E; Hellenic Cooperative Oncology Group. Docetaxel and gemcitabine combination, as first-line treatment, in patients with extensive disease small-cell lung cancer. A phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Lung Cancer*. 2003 Jul;41(1):107-11.
7. Latreille J, Cormier Y, Martins H, Goss G, Fisher B, Eisenhauer EA. Phase II study of docetaxel (taxotere) in patients with previously untreated extensive small cell lung cancer. *Invest New Drugs*. 1996;13(4):343-5.
8. Vorobiof DA, Rapoport BL, Chasen MR, Abratt RP, Cronje N, Fourie L, McMichael G, Hacking D. Malignant pleural mesothelioma: a phase II trial with docetaxel. *Ann Oncol*. 2002 Mar;13(3):412-5.

Raltitrexed - TOMUDEX (Oncologie thoracique)

Cancers bronchiques non à petites cellules

Un seul essai de phase I dans cette indication.

Cancers bronchiques à petites cellules

La revue de la littérature permet de retrouver une étude de phase II conduite sur 21 patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules au stade avancé. En l'absence de réponse, les auteurs concluent à l'inefficacité de raltitrexed en deuxième ligne de traitement.

Mésothéliome pleural malin après chimiothérapies antérieures et en association à oxaliplatine

Le mésothéliome malin en 2^{ème} ligne correspond à une situation orpheline. Dans une étude ouverte de phase II, l'association raltitrexed-oxaliplatine a permis d'obtenir un taux de réponse de 20 % (3/15) chez des patients prétraités (Fizazi, JCO 2003). Ces données ne sont pas suffisantes pour proposer un protocole temporaire.

Mésothéliome pleural malin en première ligne et en association à cisplatine

Chez des patients non prétraités, l'association raltitrexed-cisplatine a été évalué dans un essai de phase III conduit par Van Merbeek et col. Cet essai a permis de montrer une supériorité de l'association raltitrexed-cisplatine par rapport à cisplatine seul en terme de médiane de survie.

Il n'existe pas de données permettant un comparaison par rapport au schéma pemetrexed-cisplatine qui dispose d'une AMM dans cette indication.

Cette étude n'est donc pas suffisante pour proposer un protocole temporaire.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Phase I dose-escalating study of raltitrexed ('Tomudex') and cisplatin in metastatic non-small cell lung cancer. Manegold C, Buchholz E, Kloeppel R, Kreisel C, Smith M. *Lung Cancer*. 2002 May;36(2):183-9.
2. Phase II trial of raltitrexed ('Tomudex') in advanced small-cell lung cancer. Woll PJ, Basser R, Le Chevalier T, Drings P, Perez Manga G, Adenis A, Seymour L, Smith F, Thatcher N. *Br J Cancer*. 1997;76(2):264-5.

3. Fizazi K, Doubre H, Le Chevalier T, Riviere A, Viala J, Daniel C, Robert L, Barthelemy P, Fandi A, Ruffie P Combination of raltitrexed and oxaliplatin is an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study. : J Clin Oncol. 2003 Jan 15;21(2):349-54.
4. Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, Legrand C, Bottomley A, Debruyne C, Giaccone G; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group; National Cancer Institute of Canada. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. J Clin Oncol. 2005 Oct 1;23(28):6881-9.

Experts et groupes de travail ayant participé à ces travaux

Groupe médico-pharmaceutique

Task force oncologie thoracique :

Coordonnateur : Dr Xavier ARMOIRY, Groupement Hospitalier Est, Lyon

Pr Jean-Yves DOUILLARD, Chef département Oncologie médicale, Nantes

Pr Patrice VIENS, Oncologue médical, Directeur Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Dr Marie-Caroline HUSSON, Directrice Thériaque, Bicêtre

Dr David ASSOULINE, Oncologue médical, Grenoble

Pr Alain ASTIER, Vice-Président SFPO, Créteil

Pr Dominique BREILH, Bordeaux

Pr Jean-Yves CAHN, Président de la SFH, Grenoble

Dr David COEFFIC, Oncologue médical, Grenoble

Pr Thierry CONROY, Oncologue médical, Nancy

Pr Stéphane CULINE, Président du GETUG, Montpellier

Dr Fabienne DIVANON, PH, Caen

Dr Christian DOREAU, AGEPS, Paris

Pr Pierre FUMOLEAU, Chef département Oncologie médicale et unité de recherche de transfert, Dijon

Dr Jean GENEVE, Directeur BECT, FNCLCC

Pr Norbert IFRAH, Onco-hématologue, Coord Pôle Hémato Réa Médicale Néphrologie Transplantation, Angers

Pr Dominique JAUBERT, Président réseau de cancérologie d'Aquitaine, Bordeaux

Dr Jean-François LATOUR, Trésorier SFPO, Pharmacien référent FNCLCC, Lyon

Pr Samuel LIMAT, Coordinateur OMEDIT Franche-Comté, Besançon

Pr Claude LINASSIER, Président réseau OncoCentre, Tours

Dr Isabelle MADELEINE-CHAMBRIN, Paris

Pr Michel MARTY, Président GTOH, Président CITOH, Paris

Pr Pierre MONGIAT-ARTHUS, AFU, Paris

Dr Catherine MONTAGNIER-PETRISSANS, Responsable secrétariat scientifique du CEDIT, Paris

Dr Aline MOUSNIER, coordinatrice OMIT PACA, Nice

Dr Catherine OLLIVIER, PH, Caen

Dr Muriel PAUL, Créteil

Dr Frédéric PINGUET, Président SFPO, Montpellier

Dr Christine PIVOT, Lyon

Pr Eric PUJADE-LAURAIN, Chef service oncologie médicale, Paris

Pr Christian RICHE, Pharmacologue, OMIT Bretagne - Pays de la Loire, Brest

Pr Gilles SALLES, Professeur d'hématologie, Lyon

Pr Marie-Claude SAUX, Présidente SFPC, Bordeaux

Dr Jean-François TOURNAMILLE, PH, Tours

Pr Marie-Christine WORONOFF-LEMSI, PU-PH, Besançon

Dr Nathalie DUMARCET, AFSSAPS

Dr Pierre DEMOLIS, AFSSAPS

Dr Catherine DENIS, HAS

Dr François MEYER, HAS

Board d'oncologie thoracique INCa

Pr Dominique GRUNENWALD, chairman, Paris

Pr Christian BRAMBILLA, Grenoble

Pr Frédérique CAPRON, Paris

Pr Jean-Yves DOUILLARD, Nantes

Dr Antoine DUJON, Bois Guillaume

Pr Roger GIUDICELLI, Marseille

Pr Christophe HENNEQUIN, Paris

Pr François LAURENT, Bordeaux

Dr Cécile LE PECHOUX, Villejuif

Pr René Olivier MIRIMANOFF, Lausanne

Pr Jean-Paul PUJOL, Montpellier

Pr Nico VAN ZANDWIJK, Amsterdam

Comité de lecture en oncologie thoracique

Pr Gilles AULAGNER, Lyon

Dr François CHOMY, Bordeaux

Dr Bruno COUDERT, Dijon

Dr Isabelle DEBRIX, Paris

Dr Bernard MILLERON, Paris

Dr Jean-Charles SORIA, Villejuif

Dr Pierre-Jean SOUQUET, Lyon

Pr Renaud TROUETTE, Bordeaux

Dr Jean-Marc VERNEJOUX, Bordeaux

AFSSAPS : Le *GTOH* (Groupe de travail en onco-hématologie) présidé par le Pr Michel MARTY, le *comité de qualification* présidé par le Pr Charles CAULIN et la *Commission d'AMM* du 20 juin 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOCQ n'ont pas émis de veto.

HAS : participation du Dr Bachir DAHMANI et du Dr Bertrand XERRI, service d'évaluation des médicaments. La *Commission de la transparence* présidée par le Pr Gilles BOUVENOT a examiné ce document lors de sa séance du 4 juillet 2007 et n'a pas émis d'objection à sa publication.

Les laboratoires commercialisant les spécialités figurant sur ce référentiel ont été consultés sur le projet le 08/06/07.

Pilotage Institut National du cancer

Coordination des travaux : Dr Muriel DAHAN

Directeur du pôle chargé des médicaments innovants : Laurent BORELLA

Conseillère scientifique : Pr Véronique TRILLET-LENOIR

Coordination board oncologie thoracique : Dr Isabelle TORDJMAN

Coordination pédiatrie : Dr Nathalie HOOG-LABOURET

Synthèse référentiels existants : Dr Raymond PAMPHILE

