

Etude de phase II évaluant un traitement par cisplatine et navelbine orale administrés de façon hebdomadaire et radiothérapie concomitante chez le sujet âgé indépendant atteint de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localisé non opérable

(Radio-Chimiothérapie Concomitante chez le Sujet Agé indépendant)

RACCOSA

PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE

Version n° 10 du 02 Mars 2010

Numéro EudraCT : 2009-012413-21

Numéro d'enregistrement dans Clinicaltrials.gov : NCT01029678

Promoteur :

CHU de Limoges
2, Avenue Martin Luther-King
87 042 Limoges Cedex

Investigateur coordonnateur :

Chrystèle LOCHER
Service de Pneumologie
Centre Hospitalier de Meaux
6-8 rue Saint-Fiacre
77100 Meaux
Tel : 01 64 35 38 56
Fax : 01 64 33 91 70
Email : ch-locher@ch-meaux.fr

Unité de vigilance de
la recherche clinique :

Pr Louis Merle
Unité de vigilance - CHU de Limoges
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex
Tel. +33 555 05 67 30
Fax. +33 555 05 62 98

Mail. pharmacovigilance-essais.cliniques-limoges@chu-limoges.fr

Centre de Méthodologie

Pr Pierre-Marie Preux
Unité Fonctionnelle de Recherche
Clinique et Biostatistique
2 Rue du Dr Marcland
87025 LIMOGES Cedex
Tel. +33 555 43 59 84
Fax. +33 555 43 59 85

Mail. ufrcb@unilim.fr

HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE

Version	Date	Raison de la mise à jour
1	Septembre 2008	Soumission au CPP
2	Décembre 2008	Corrections après soumission DRC
3	Février 2009	Corrections
4	Mai 2009	Soumission au CPP
5	Juin 2009	Corrections demandées par le CPP
6	Juillet 2009	Corrections demandées par l'AFSSAPS
7	Août 2009	Corrections demandées par l'AFSSAPS
8	Septembre 2009	Corrections demandées par l'AFSSAPS
9	Décembre 2009	Précision sur le circuit des produits pharmaceutiques
10	Mars 2010	Rajout de nouveaux centres

PRINCIPAUX CORRESPONDANTS

Promoteur :

CHU de Limoges
23 avenue Dominique Larrey
87042 Limoges Cedex

Investigateur coordonnateur :

Docteur Chrystèle Locher
Service de Pneumologie
Centre Hospitalier de Meaux
6-8 rue Saint-Fiacre
77100 Meaux
Tel : 01 64 35 38 56
Fax : 01 64 33 91 70
Email : ch-locher@ch-meaux.fr

Investigateurs associés :

Docteur Nicolas Pourel
Pôle de radiothérapie
Institut Sainte Catherine
BP 846
84082 Avignon Cedex 2
Tel : 04 90 27 60 31
Fax : 04 90 27 60 29
Email : n.pourel@isc84.org

Professeur Alain Vergnenègre
Service de Pathologie Respiratoire
Hôpital du Cluzeau
23, avenue Dominique Larrey
87042 Limoges cedex
Tel : 05 55 05 66 29
Fax : 05 55 05 68 15
Email : alain.vergnenegre@unilim.fr

Centres de méthodologie et de gestion
des données :

1) Méthodologie - statistique :
Professeur Pierre Marie Preux et Docteur
Benoît Marin
Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique
et de Biostatistique
Faculté de médecine
2 rue Docteur Marcland
87025 LIMOGES Cedex
ufrcb@unilim.fr

2) Data management :

Société Peter Holmes : Gilles Sonou
65 rue Paul Eluard
93200 Saint-Denis
Tel : 01 55 87 65 20
Fax : 01 55 87 65 21
email : gsu@peter-holmes.com

3) Unité de vigilance :

Service de Pharmacovigilance
CHU de Limoges
2 Ave Martin Luther King
87042 Limoges cedex
Tél : 05 55 05 67 43
Fax : 05 55 05 62 98
Email : pharmacovigilance-essais.cliniques-limoges@chu-limoges.fr

SOMMAIRE

1. RESUME DE L'ETUDE	6
2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE	10
3. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	26
4. CONCEPTION DE L'ETUDE.....	27
5. CRITERES D'ELIGIBILITE	27
6. TRAITEMENTS DE L'ETUDE	29
7. TRAITEMENTS ASSOCIEES	37
8. CRITERES DE JUGEMENT	38
9. CRITERES D'EVALUATION.....	38
10. DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	41
11. GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES	46
12. ASPECTS STATISTIQUES	49
13. SURVEILLANCE DE L'ETUDE.....	51
14. DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE.....	51
15. CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE.....	53
16. CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	54
17. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A L'ETUDE.....	55
19. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	57
20. ANNEXES.....	62

LISTE DES ABREVIATIONS

ADL: Activities of Daily Living
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ARC : attaché de recherche clinique
CBNPC : cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules
CBP : cancer broncho-pulmonaire
CGA : Comprehensive Geriatric Assessment
CPP : Comité de Protection des Personnes
CT : chimiothérapie
DMT : dose maximale tolérée
ECG : électrocardiogramme
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
EFR : exploration fonctionnelle respiratoire
EGS : Evaluation Gériatrique Standardisée adaptée à l'oncologie
EIG : événement indésirable grave
EVA : évaluation
FDA : Food and Drug Administration
GDS : Geriatric Depression Scale
GFPC : Groupe Français de Pneumo-Cancérologie
GTV : volume tumoral macroscopique
IADL : Instrumental Activities of Daily Living
ICRU : International Commission on Radiation Units and Measurements
IRM : imagerie par résonance magnétique
IV : intra-veineux
LNS : Limite Normale Supérieure
MMSE : Mini Mental Status Exam
MNA : Mini Nutritional Assessment
NCI-CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event
NFS : numération formule sanguine
Po : par voie orale
PTV : volume prévisionnel d'irradiation
RT : radiothérapie
SC : surface corporelle
TDM : tomodensitométrie
TEP : tomographie par émission de positons

1. RESUME DE L'ETUDE

Promoteur	CHU de Limoges
Investigateur coordinateur	Docteur Chrystèle Locher, Centre Hospitalier de Meaux
Titre	Etude de phase II évaluant un traitement par cisplatine et navelbine orale administrés de façon hebdomadaire et radiothérapie concomitante chez le sujet âgé indépendant atteint de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localisé non opérable.
Version du protocole	Version n° 10 du 02 Mars 2010
Justification	<p>En raison de l'augmentation de l'incidence du CBNPC et du vieillissement de la population, la prise en charge du CBNPC chez les sujets âgés est une problématique de plus en plus fréquente.</p> <p>Le traitement de référence des CBNPC localement avancé est la radio-chimiothérapie concomitante dont les modalités optimales ne sont pas encore définies. Nous avons choisi une association vinorelbine-cisplatine qui a montré son efficacité dans les études cliniques. La vinorelbine orale est une nouvelle formule qui devrait apporter plus de confort aux patients avec une efficacité et une tolérance similaires à celles obtenues avec la forme IV.</p> <p>Les toxicités oesophagienne et hématologique sont souvent des facteurs limitants. Nous avons choisi un schéma de traitement hebdomadaire afin de réduire ces toxicités ainsi que la toxicité rénale du cisplatine dans notre population de sujets âgés.</p> <p>Nous proposons donc dans cet essai d'évaluer la tolérance d'un traitement par cisplatine et vinorelbine orale administrés de façon hebdomadaire associé à de la radiothérapie concomitante chez les sujets âgés indépendants atteints de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localisé non opérable.</p>
Objectifs	<p>Principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer la tolérance au cours du traitement et pendant les 4 semaines suivant la fin du traitement <p>Secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer l'efficacité 4 semaines après la fin du traitement - Evaluer la qualité de vie sur la période allant du début du traitement à 4 semaines après la fin du traitement - Evaluer la tolérance du traitement à 6 mois - Evaluer la survie sans progression à 1, 2 et 3 ans - Evaluer la survie globale à 1, 2 et 3 ans
Schéma de l'étude	Essai de phase II, multicentrique, non randomisé
Critères d'inclusion	<p>Le patient</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 70 ans - Sujets indépendants (basés sur le score de fragilité gériatrique : IADL=0, ADL=0, pas de syndrome gériatrique, comorbidités faibles (index des comorbidités de Charlson à 3 ou 4), score de dépression 0-1)

	<ul style="list-style-type: none"> - Performans Status (ECOG) \leq 1 - Amaigrissement $<$ 10% du poids habituel dans les 3 derniers mois - Espérance de vie supérieure à 12 semaines - Fonction hématologique : polynucléaires neutrophiles $>$ $1.5 \times 10^9/l$, hémoglobine $>$ 9,5 g/dl, plaquettes $>$ $100 \times 10^9/l$) - Fonction rénale : clairance de la créatinine \geq 50 ml/mn calculée d'après la formule abrégée de Levey-MDRD - Fonction hépatique normale : bilirubine $<$ Limite Normale Supérieure (LNS), SGOT et/ou SGPT $<$ $2.5 \times$ LNS - Fonction respiratoire : VEMS \geq 40% théorique, PaO₂ \geq 60 mm Hg, KCO \geq 60% théorique - patient affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime - Consentement éclairé écrit et signé <p>La maladie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anatomopathologie : CBP non à petites cellules (carcinome épidermoïde, adénocarcinome, carcinome à grandes cellules, carcinome indifférencié) prouvé cytologiquement ou histologiquement - Stade IIIAN2 jugé inopérable ou IIIB - Présence d'au moins une cible mesurable - Délai d'au moins trois semaines entre un acte chirurgical et le début du traitement - Pas de traitement antérieur par chimiothérapie ou radiothérapie pour le cancer broncho-pulmonaire
<p>Critères d'exclusion</p>	<p>Le patient</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age $<$ 70 ans - Performans Status (ECOG) \geq 2 - Fonction hématologique : polynucléaires neutrophiles $<$ $1.5 \times 10^9/l$, hémoglobine $<$ 9,5 g/dl, plaquettes $<$ $100 \times 10^9/l$) - Fonction rénale : clairance de la créatinine $<$ 50 ml/mn calculée d'après la formule abrégée de Levey-MDRD - Fonction hépatique : bilirubine $>$ Limite Normale Supérieure (LNS), SGOT et/ou SGPT $>$ $2.5 \times$ LNS - Fonction respiratoire : VEMS $<$ 40% théorique, KCO $<$ 60% théorique, PaO₂ $<$ 60 mmHg - Neuropathie périphérique de grade $>$ 1 - Pathologie cardiaque instable nécessitant un traitement (insuffisance cardiaque, angor d'effort, arythmie) ou antécédent d'infarctus du myocarde datant de moins de 12 mois - Surdité non appareillée ou surdité majeure nécessitant la réalisation d'un audiogramme pouvant contre-indiquer la prise de cisplatine - Troubles neurologiques ou psychiatriques interdisant la compréhension de l'essai - Etat infectieux non contrôlé - Toutes autres pathologies organiques (insuffisance rénale, insuffisance hépato-cellulaire ...) pouvant empêcher l'inclusion dans l'essai (index des co-morbidités de Charlson $>$ 4) - Contre-indication définitive à l'usage des cortico�ides

	<ul style="list-style-type: none"> - Contre-indications liées à l'administration de la vinorelbine et du cisplatine décrites dans les RCP (se référer aux annexes 15 et 16) - Antécédent de cancer sauf cancer baso-cellulaire, carcinome in situ du col utérin traité ou tout autre cancer traité par chirurgie seule ou radiothérapie seule extra-thoracique sans récurrence depuis 5 ans - Syndrome de malabsorption important ou maladie affectant le fonctionnement de l'appareil gastro-intestinal - Patient ayant participé à un essai thérapeutique dans les 30 jours précédents - Suivi du patient impossible - Patient privé de liberté à la suite d'une décision judiciaire ou administrative - Participation simultanée du patient à un autre essai de recherche clinique. <p>La maladie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anatomopathologie : carcinome bronchiolo-alvéolaire, carcinome neuro-endocrine, carcinome à petites cellules - Maladie métastatique dont l'envahissement médullaire - Syndrome cave supérieur - Epanchement pleural ponctionnable - Lymphangite carcinomateuse - Cancer opérable - Traitement antérieur pour la maladie cancéreuse pulmonaire : radiothérapie, chimiothérapie, traitement hormonal, désobstruction endobronchique datant de moins de huit jours
<p>Traitements</p>	<p><u>Radio-chimiothérapie concomitante:</u></p> <p><u>Chimiothérapie</u> : hebdomadaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatine IV 30 mg/m²/semaine (J1, J8, J15, J22, J29, J36) • Vinorelbine (Vinorelbine®) orale 30 mg/m²/semaine (J1, J8, J15, J22, J29, J36) <p><u>Radiothérapie</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 66 Gy, 33 fractions, 6 semaines et demie - Acquisition des données anatomiques : scanner spiralé injecté, coupes jointives 3 mm - Volumes irradiés : Tumeur primitive, ganglions hilaires et médiastinaux de plus de 1 cm de petit axe +/- hyperfixation significative au TEP (si disponible) - Dosimétrie : tridimensionnelle, avec HDV (poumon, cœur, œsophage, moelle) - Plan de traitement : conformationnel, balistique à 5 faisceaux, traitement 5 jours/7 - Contrôle de Qualité : Dose reçue par 100% du GTV > 95% de la dose prescrite et par 95% du PTV > 95% de la dose prescrite (critères ICRU), V20 pulmonaire < 35%, V30 pulmonaire < 20%, V40 cardiaque aussi faible que possible, Dmax moelle < 45 Gy, Dmax œsophage < 62 Gy, L40 œsophage < 15 cm, imagerie portale hebdomadaire - Surveillance hebdomadaire en cours de radiothérapie : clinique et biologique (NFS, plaquettes, créatinine, clairance de la créatinine) et traitements associés
<p>Critères de jugement</p>	<p>Principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxicité aiguë évaluée par le nombre de patients ayant présenté au moins un évènement de grade ≥ 3 (hors nausées et vomissements) ou de grade 4 pour la

	<p>toxicité hématologique et l'asthénie (critères du NCI-CTCAE version 4.0) au cours du traitement et pendant les 4 semaines suivant la fin du traitement</p> <p>Secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxicité tardive évaluée par le nombre de patients ayant présenté au moins un évènement de grade ≥ 3 (hors nausées et vomissements) ou de grade 4 pour la toxicité hématologique et l'asthénie (critères du NCI-CTCAE version 4.0) 6 mois après la fin du traitement - Taux de réponse globale 4 semaines après la fin du traitement, exprimé en intention de traitement selon les critères du RECIST - Questionnaires de qualité de vie (Lung Cancer Symptom Scale LCSS, Index de qualité de vie d'après Spitzer) remplis au cours du traitement et à 4 semaines après la fin du traitement - Temps jusqu'à progression - Survie globale à 1, 2 et 3 ans
Nombre prévu de centres	35 équipes du GFPC
Durée de l'étude	<p>Durée de la période d'inclusion : 2 ans</p> <p>Durée du traitement : 6 semaines et demie</p> <p>Durée du suivi de chaque patient : 3 ans</p> <p>Durée totale de l'étude : 5 ans</p>
Analyse statistique des données	<p>Calcul du nombre de patients nécessaires :</p> <p>Plan optimal de Simon à 2 étapes :</p> <p>risque alpha = 5%, risque bêta = 20%</p> <p>proportion de tolérance P0 = 70% (seuil maximal de toxicité = 30%) et P1 = 85% (seuil optimal de toxicité = 15%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • nombre de patients à inclure à la 1^{ère} étape : 19 patients <p>Le passage à la 2^{ème} étape se fera si à l'analyse intermédiaire la toxicité est $< 30\%$ ce qui correspond à interrompre l'étude si au moins 5 patients sur 19 ont une toxicité de grade ≥ 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • nombre de patients à inclure à la 2^{ème} étape : 40 patients (soit au total 59 patients évaluable pour les 2 étapes) <p>Le passage à une phase III serait conseillé si la toxicité est $< 15\%$ ce qui correspond à rejeter notre traitement si au moins 12 patients sur 59 ont une toxicité de grade ≥ 3</p> <p>Nombre de patients à inclure : 59 patients</p>
Retombées attendues	<p>Les sujets âgés bénéficient rarement d'un traitement optimal en raison de leur âge. Ils constituent une population très hétérogène qui peut être classée en trois groupes (indépendants, vulnérables et fragiles) grâce à une évaluation gériatrique. Le traitement proposé devrait être adapté à cette classification afin de proposer aux sujets âgés le meilleur traitement possible. Notre étude a pour but de démontrer que les sujets âgés indépendants peuvent bénéficier d'un traitement par radio-chimiothérapie concomitante qui est le traitement de référence du cancer broncho-pulmonaire localement avancé.</p>

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

2.1. Etat actuel des connaissances

2.1.1. Cancer broncho-pulmonaire et sujet âgé

En France, l'incidence du cancer broncho-pulmonaire (CBP) est en augmentation constante. Elle est passée chez l'homme de 16395 nouveaux cas par an en 1980 à 23152 en 2000 et chez la femme de 1629 en 1980 à 4591 en 2000 (1). Le taux de décès par CBP chez les hommes de 65 à 84 ans était de 110,5/100 000 entre 1955 et 1959 et de 322,7/100 000 entre 1990 et 1992 soit une augmentation de 192%. Il est passé chez les femmes du même âge de 22,6 à 34,7/100 000 pour les mêmes périodes soit une augmentation de 53,5% (2). En France en 2000, le CBP représentait 10% des cancers incidents et 18% des décès par cancer.

Le vieillissement de la population occidentale entraîne une augmentation de la proportion de patients de plus de 65 ans qui est passée de 8% en 1950 à 13% en 1990, à 20% en 2000 et serait à 35% en 2050. L'incidence du CBP augmente avec l'âge. En France en 2000, elle passait de 349,5/100 000 personnes-années entre 50-59 ans à 618,5/100 000 entre 60-69 ans et à 830,6/100 000 entre 70-79 ans (3). Il existait un pic de fréquence entre 70 et 74 ans avec 4005 nouveaux cas chez les hommes et 723 chez les femmes. Dans l'étude KBP2000 incluant 5667 patients atteints de CBP, 1868 (27%) étaient âgés de plus de 70 ans (4).

Les sujets âgés constituent une population spécifique car le vieillissement entraîne des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (5). Le volume de distribution des médicaments est souvent diminué chez les sujets âgés en raison de la baisse de leur taux d'albumine sérique et de leur taux de globules rouges. Le débit de filtration glomérulaire et donc la clairance de la créatinine diminuent avec l'âge, réduisant l'élimination de certains cytotoxiques. Le métabolisme hépatique est modifié par la diminution du flux sanguin hépatique et la réduction des réactions d'oxydo-réductions par diminution de l'activité du cytochrome P450. Ces modifications peuvent être responsables d'une élévation des taux circulants de certaines drogues dont la vinorelbine (6). Il existe également une augmentation des délais de réparation de l'ADN ainsi qu'une plus grande résistance à l'apoptose et une angiogénèse parfois défailante qui peuvent augmenter la résistance aux cytotoxiques. La réserve médullaire en cellules souches est souvent diminuée et responsable d'une plus grande fréquence des neutropénies fébriles (7). Ces modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques peuvent majorer les toxicités des médicaments. La polymédication, fréquente chez le sujet âgé, majore également le risque d'interactions médicamenteuses. Les traitements doivent être adaptés (posologie et rythme d'administration) afin d'apporter un bénéfice sans induire une détérioration de la qualité de vie en raison de toxicités trop importantes.

La Société Internationale d'Oncologie Gériatrique définit le sujet âgé par un âge supérieur à 70 ans. Mais les patients âgés constituent une population très hétérogène en raison d'un état général et de comorbidités très variables. Balducci a défini 3 groupes de patients : les patients indépendants, les patients dépendants et les patients fragiles (8). Plusieurs échelles sont utilisées pour standardiser l'évaluation gériatrique des sujets âgés (9) (cf annexe 9) : le Performance Status selon les critères de l'ECOG (10), le Performance Status selon Karnovsky, Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), Activities of Daily Living (ADL) (11), Instrumental Activities of Daily Living (IADL) (12), Mini Nutritional Assessment (MNA) (13), Mini Mental Status Exam (MMSE) (14), score de Charlson (15), score de Charlson modifié, Geriatric Depression Scale (GDS), Evaluation Gériatrique Standardisée adaptée à l'oncologie permettant le calcul d'un score de fragilité (EGS).

Les sujets âgés atteints de cancer sont sous-traités du fait de leur âge indépendamment de leurs co-morbidités (16). L'évaluation gériatrique permet de définir une population de sujets âgés indépendants qui doit bénéficier du traitement de référence.

2.1.2. Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localement avancé.

Les CBP non à petites cellules (CBNPC) représentent 80% de l'ensemble des CBP regroupant principalement les carcinomes épidermoïdes (20 à 30% des CBNPC), les adénocarcinomes (30 à 40% des CBNPC), les carcinomes à grandes cellules (10 à 20% des CBNPC) et quelques autres formes plus rares telles que les carcinomes pléiomorphes et sarcomatoïdes. Les stades localement avancés IIIA et IIIB représentent 25 à 30% des CBNPC. La survie à 5 ans des stades IIIA est de 13% et celle des stades IIIB est de 5% (17).

Le traitement de référence des formes localement avancées non opérables associe une chimiothérapie et une radiothérapie (18, 19, 20) (Tableau 1).

L'association de ces deux techniques a plusieurs objectifs : une coopération spatiale (la chimiothérapie agirait sur les micro-métastases et la radiothérapie sur la maladie loco-régionale), un effet additif (l'efficacité des deux traitements s'additionne) et un effet supra-additif (les deux traitements se potentialent mutuellement) (21).

Les modalités optimales de cette association restent à définir. Plusieurs études de phase II ont démontré la faisabilité des associations radio-chimiothérapie concomitante (la plupart du temps à base de cisplatine et d'étoposide) au prix d'une majoration de la toxicité oesophagienne aiguë. Trois études de phase III ont comparé la radio-chimiothérapie séquentielle à la radio-chimiothérapie concomitante.

Furuse a montré un bénéfice significatif sur la survie globale en faveur du schéma concomitant (médiane de survie 16,5 mois dans le bras concomitant versus 13,3 mois dans le bras séquentiel, $p=0,039$) avec une toxicité hématologique plus importante mais une toxicité pulmonaire et oesophagienne identique et faible (22).

L'étude RTOG 94-10 a comparé 3 schémas thérapeutiques : un schéma séquentiel avec chimiothérapie d'induction par cisplatine-vinblastine (2 cycles) puis radiothérapie monofractionnée standard (63 Grays), un schéma concomitant avec radiothérapie monofractionnée standard (63 Grays) et chimiothérapie par cisplatine-vinblastine et un schéma concomitant avec radiothérapie bifractionnée (69,6 Grays) et chimiothérapie par cisplatine-étoposide. Le schéma concomitant associant cisplatine-vinblastine et radiothérapie monofractionnée a montré une amélioration significative de la survie par rapport au schéma séquentiel (médiane de survie 17 mois versus 14,6 mois, $p=0,046$) (23).

L'étude française GLOT-GFPC NPC 95-01 a comparé un schéma séquentiel avec chimiothérapie d'induction par 3 cycles de cisplatine-vinorelbine suivie d'une radiothérapie en étalement classique (66 Grays en 33 fractions) et un schéma concomitant avec une chimiothérapie par 2 cycles de cisplatine-étoposide et une radiothérapie en étalement classique (66 Grays en 33 fractions) suivies d'une chimiothérapie de consolidation par 2 cycles de cisplatine-vinorelbine (24). Il existait un bénéfice non significatif en faveur du traitement concomitant (médiane de survie 16,1 mois versus 14,4 mois).

Une méta-analyse des essais comparant radio-chimiothérapie séquentielle et radio-chimiothérapie concomitante confirme le bénéfice en termes de survie globale en faveur de l'association concomitante de l'ordre de 6,6 % à 3 ans (18,2 % versus 24,8 % ; HR = 0,83, IC 95 % [0,73-0,94], $p = 0,0026$) (25).

Actuellement, la radio-chimiothérapie concomitante est donc le traitement de référence du CBNPC localement avancé non résecable. Le gain en survie globale par rapport au schéma séquentiel semble lié à un meilleur contrôle local qui peut entraîner une réduction du risque d'évolution métastatique (26). La chimiothérapie doit être utilisée à doses cytotoxiques pour diminuer le risque de rechute métastatique.

Tableau 1 : Progrès thérapeutiques dans les essais de phase III dans les CBNPC de stade III non résécables.

Etudes	Réf	Traitements	RT (Gy)	Survie médiane (mois)	Survie 1 an	Survie 2 ans	Survie 3 ans	Survie 5 ans
<i>I. Radiothérapie seule</i>								
CALGB 8433	18	-	60	8,7	40%	13%	11%	6%
RTOG 8808	39	-	60	11,4	47%	21%	11%	5%
RTOG 8808	39	-	69,6 bfx	12	52%	24%	14%	6%
Le Chevalier	19	-	65	10	41%	14%	4%	-
CHART	26	-	54 Gy tfx	16,5	63%	30%	20%	-
<i>II. Chimiothérapie-radiothérapie séquentielle</i>								
CALGB 8433	18	P-VLB	60	13,7	56%	26%	23%	17%
RTOG 8808	39	P-VLB	60	13,2	59%	32%	17%	8%
Le Chevalier	19	P-VDS-C-L	65	12	51%	21%	12%	-
Furuse	22	MVdsP	56	13,3	55%	27%	15%	9%
RTOG 9410	23	P-VLB	63	14,6	57%	32%	18%	-
GLOT-GFPC 95.01	24	P-NVB	66	14,4	60%	26%	19%	8,8%
<i>III. Chimio-radiothérapie concomitante immédiate</i>								
EORTC	40	P	55 split		54%	26%	16%	-
Furuse	22	MVdsP	56 split	16,5	64%	35%	22%	16%
RTOG 9410	23	P-VLB	63	17	63%	35%	26%	-
RTOG 9410	23	P-VP16	69,6 bfx	15,2	61%	34%	23%	-
GLOT-GFPC 95.01	24	P-VP16	66	16,1	60%	39%	25%	18,5%

P : cisplatine ; VLB : vinblastine ; Vds : vindésine ; M : mitomycine ; C : cyclophosphamide ; L : lomustine.

Il n'existe pas de schéma thérapeutique de référence pour l'association radio-chimiothérapie concomitante. On peut toutefois admettre que l'association concomitante d'une polychimiothérapie à base de sel de platine et d'une irradiation thoracique normofractionnée (une fraction par jour de 2 Gy) délivrant au moins 66 Gy constitue l'option thérapeutique la plus appropriée. Une irradiation hyperfractionnée ne permet pas, dans le cadre d'une association radio-chimiothérapie concomitante, d'entraîner un gain de survie venant contrebalancer l'augmentation de la toxicité aiguë induite par l'hyperfractionnement (27). L'intérêt d'une chimiothérapie d'induction ou de consolidation n'a pas été démontré. La chimiothérapie d'induction augmenterait les toxicités principalement les oesophagites aiguës et les pneumopathies aiguës sans bénéfice sur la survie globale (28).

Les associations de cytotoxiques les plus testées en traitement concomitant avec la radiothérapie sont les schémas carboplatine-paclitaxel hebdomadaires, cisplatine-étoposide (qui ne constitue plus une référence en termes de chimiothérapie des CBNPC) et cisplatine-alcaloïde de la pervenche. La vindésine, moins active que la vinorelbine, et la vinblastine, désormais peu utilisée, peuvent être remplacées par la vinorelbine. L'association cisplatine-vinorelbine avec irradiation thoracique concomitante a en effet été testée en phase I et II, avec un rapport efficacité-toxicité favorable (29, 30). Des auteurs japonais ont proposé de conserver l'association cisplatine et vinorelbine à pleine dose, sans augmenter la toxicité ; il s'agissait cependant d'une étude rétrospective (30bis). Enfin, les effets secondaires induits par la gemcitabine en association avec la radiothérapie ne permettent pas son utilisation en concomitant.

2.1.3. Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localement avancé chez le sujet âgé

Les études évaluant la radio-chimiothérapie concomitante chez les sujets âgés présentant un CBNPC localement avancé sont peu nombreuses et sont le plus souvent des études de sous-groupes (31, 32, 33, 34). La radio-chimiothérapie concomitante demeure le traitement le plus efficace (32, 35, 36) avec cependant dans certaines études des toxicités aiguës plus importantes que chez les sujets jeunes (33, 34).

Semrau a évalué dans une étude de phase II (35, 37) un traitement associant une radiothérapie en fractionnement conventionnel (63 Gy) et une chimiothérapie par sel de platine (cisplatine 20 mg/m² ou carboplatine 70 mg/m² J1 J5 J29 J33) et vinorelbine (12,5 mg/m² hebdomadaire pendant 6 semaines). La population étudiée comportait des patients âgés de 71 à 78 ans avec un CBNPC inopérable (dont 70% de stade IIIA et IIIB). La radiothérapie a été réalisée dans sa totalité selon le protocole chez 93,9% des patients. Tous les cycles de cisplatine ont été effectués et 75 % des cycles de vinorelbine ont été réalisés. Le taux de réponse était de 74%. Pour le sous-groupe des stades III, la survie médiane était de 17 mois (IC95% +/- 4,20), le taux de survie global était de 53% à 1 an, 24 % à 2 ans et 8% à 5 ans.

Jeremic (36) a réalisé la seule étude de phase II chez des sujets âgés exclusivement de plus de 70 ans et présentant un CBNPC stade III. Elle évaluait un traitement par radiothérapie accélérée et hyperfractionnée (51 Gy en 34 fractions et 3,5 semaines) associée à une chimiothérapie concomitante par carboplatine (400 mg/m² J1 J29) et étoposide orale (50 mg/m² J1 J21 J29 J42). Cinquante-huit patients ont été inclus et 55 étaient évaluable.

Le taux de réponse globale était de 65%. La survie médiane était de 10 mois (IC95% +/- 4,20). Le taux de survie global était de 45% à 1 an, 24 % à 2 ans et 9,1% à 5 ans.

Dans ces deux études, les toxicités étaient acceptables avec cependant une toxicité hématologique plus importante que chez les sujets jeunes (38) (Tableau 2).

Tableau 2 : Tolérance de la radio-chimiothérapie concomitante chez les sujets âgés.

Toxicités grade III-IV	Jeremic 1999	Semrau 2007
Leucopénie	11%	42%
Thrombopénie	17%	27%
Anémie	5%	26%
Broncho-pulmonaire	4%	3%
Oesophagite	7%	5%
Nausées VO	7%	7%

La radio-chimiothérapie concomitante est donc réalisable chez les patients âgés avec une toxicité acceptable et reste le meilleur traitement dans les CBNPC localement avancés.

2.2. Traitements de l'étude

2.2.1. Vinorelbine

2.2.1.1. Données pré-cliniques

La vinorelbine est un vinca-alcaloïde semi-synthétique de deuxième génération, différant des vinca-alcaloïdes précédents par la présence d'une substitution sur le radical catharanthine plutôt que sur la partie vindoline de la molécule. Tout comme les autres vinca-alcaloïdes, la vinorelbine exerce son effet cytostatique en se fixant sur la tubuline, la sous-unité protéique de base des microtubules cellulaires, ce qui provoque la dissociation du fuseau mitotique pendant la métaphase. On a montré que la vinorelbine présente de puissants effets inhibiteurs sur la polymérisation des microtubules mitotiques, équivalents à ceux de la vincristine, mais qu'elle a moins d'effets sur les microtubules axonaux comparativement aux autres produits de cette famille. Comme on suppose que la neurotoxicité des produits de cette classe est due à des lésions des microtubules axonaux, la vinorelbine devrait avoir un meilleur indice thérapeutique, ce qui a été confirmé en pratique clinique. Les études précliniques sur la vinorelbine ont indiqué qu'elle est active vis-à-vis de plusieurs lignées

cellulaires tumorales (leucémies, cancer du poumon à petites cellules, cancer du poumon non à petites cellules, cancer du côlon ...) mais aussi de différentes tumeurs murines et humaines

après xénogreffe chez des souris nude, y compris les épithéliomas épidermoïdes bronchiques. Les études ayant examiné les éventuelles interactions de la vinorelbine en association ont indiqué une activité synergique lorsqu'elle est associée au cisplatine et aux taxanes.

2.2.1.2. Résultats cliniques après utilisation en monothérapie

Dans le CBNPC de stade localement avancé et/ou métastatique, utilisée en monothérapie, la vinorelbine a permis d'obtenir des résultats homogènes dans toutes les études de phase II-III randomisées, avec un taux de réponse de 12-20% et un temps de survie médian de 28-32 semaines (Tableau 3).

Le tableau 2 résume l'activité de la vinorelbine administrée en monothérapie dans les études de phase III randomisées.

Tableau 3 : Vinorelbine utilisée en monothérapie dans les essais randomisés.

Auteur (Réf.)	Dose de vinorelbine (mg/m ² /semaine)	Nb. de patients randomisés	Taux de réponse (%) (ITT)	Survie médiane (semaines)
Depierre (41)	30	115	16	32
Le Chevalier (42)	30	206	14	31
Crawford (43)	30	143	12	30
Gridelli (44)	30, d1+d8, q3 semaines + BSC	191	20	28

Dans les études non randomisées évaluant la vinorelbine à la dose de 25-30 mg/m²/semaine, chez des patients n'ayant jamais reçu une chimiothérapie auparavant, le taux de réponse observé a été compris entre 12 et 39% et la survie médiane de 29 à 43 semaines (45).

L'évaluation des bénéfices pour la survie des patients présentant un CBNPC métastatique a montré que l'administration de la vinorelbine en monothérapie représente un traitement intéressant en ambulatoire, ce résultat étant corroboré par une étude randomisée prospective comparant la vinorelbine IV et le traitement de soutien optimal dans un groupe important de patients âgés à un stade avancé de la maladie (44).

2.2.1.3. Pharmacocinétique clinique et métabolisme de la vinorelbine orale

La pharmacocinétique de la vinorelbine orale a été caractérisée par :

- 4 études de phase I rapportant des profils complets évaluables durant une ou deux administrations chez 66 patients (46, 47).
- 3 études de phase II analysant des prélèvements en nombres limités durant 4 à 11 administrations chez 64 patients (48, 49).
- 1 étude de pharmacocinétique de population regroupant et analysant l'ensemble des données pharmacocinétiques obtenues pour les 2 voies d'administration de la vinorelbine (49, 50).

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques et métaboliques de la vinorelbine orale ont pu être totalement décrits au travers de ces études (51, 49, 52) :

- Une absorption rapide avec une biodisponibilité de 40 %
- Un profil de concentrations sanguines rapidement superposable à celui obtenu avec une forme intra-veineuse (IV)
- Une linéarité de sa pharmacocinétique permettant d'obtenir des expositions circulantes proportionnelles à la dose administrée
- Un schéma métabolique complètement identifié et comparable pour les 2 voies d'administration orale et IV
- Pas d'augmentation de la variabilité inter-patient avec la forme orale
- Une correspondance de dose établie entre les 2 formes sur la base d'une bioéquivalence d'exposition sanguine :

Vinorelbine orale	Vinorelbine IV
80 mg/m ²	30 mg/m ²
60 mg/m ²	25 mg/m ²

- Une élimination biliaire prédominante comme pour la forme IV
- Une hématotoxicité, principale toxicité dose-limitante, indépendante de la voie d'administration
- Un faible impact pharmacocinétique des interactions médicamenteuses détectées
- Une relation pharmacocinétique/pharmacodynamie entre l'exposition sanguine (AUC) et l'hématotoxicité

2.2.1.4. Justification de la forme orale

Au cours des dernières années, plusieurs nouveaux analogues oraux d'agents chimiothérapeutiques IV déjà sur le marché ont fait l'objet d'études précliniques ou d'études cliniques initiales qui, en fait, ont montré que les lignes de produits IV sont une source importante de gêne et de stress pour le patient. Ce problème a été en partie résolu grâce à l'utilisation de chambres implantables et de voies d'abord périphériques adaptées ; toutefois, ces dispositifs sont onéreux, douloureux à court terme et associés à des complications (infections, hémorragies et pneumothorax). Les produits oraux ont pour autres avantages d'être pratiques et d'éviter le déplacement en service de chimiothérapie, ce qui contribue à leur caractère économique (53).

2.2.1.5. Justification de la dose et du schéma posologique de la vinorelbine orale

Une nouvelle formulation de la vinorelbine orale a été introduite en 1994 dans les études cliniques (54).

Une étude de phase I chez des patientes présentant un cancer du sein avancé a permis d'évaluer la dose maximale tolérée (DMT) de l'administration de vinorelbine orale. 27 patientes ont reçu 60, 80, ou 100 mg/m²/semaine (escalade de dose de 20 mg/m² par palier). La DMT a été de 100 mg/m², avec l'apparition de neutropénie, de nausées/vomissements ou de constipation d'origine neurologique. La dose de vinorelbine orale recommandée pour les autres études a été fixée à 80 mg/m²/semaine (46).

Une étude de biodisponibilité a inclus 32 patients présentant des tumeurs solides ou des lymphomes (51). Il s'agissait d'une étude randomisée, ouverte, multicentrique, de phase I, en cross over avec une semaine de repos thérapeutique entre les deux phases d'administration de la vinorelbine orale et IV. Le principal objectif était de comparer l'exposition systémique après administration des deux formes de vinorelbine et d'évaluer la biodisponibilité de la forme orale. Un total de 12 et 13 patients ont été évaluables respectivement dans le groupe sous vinorelbine orale 80 mg/m² et celui sous vinorelbine IV 25 mg/m². L'étude était un cross-over po-IV avec deux sous groupes : l'un avec la séquence po-IV et l'autre avec la séquence IV-po. Les profils de tolérance de la vinorelbine orale et IV ont été comparables. Les gélules de vinorelbine ont une biodisponibilité de 40%, par conséquent une dose de 80 mg/m² orale est équivalente à une dose de 30 mg/m² IV. Selon une autre étude (55) la pharmacocinétique de la vinorelbine est linéaire. Une augmentation des AUC proportionnelle à la dose entre 20 et 40 mg/m² a montré qu'il est possible d'effectuer des extrapolations arithmétiques pour comparer les AUC dans cette fourchette de doses. La vinorelbine orale à la dose de 80 mg/m² entraîne une exposition comparable à la dose de vinorelbine IV de 30 mg/m², la dose de 60 mg/m² de vinorelbine orale est comparable à la dose IV de 25 mg/m².

La troisième étude a évalué les effets de l'alimentation sur la pharmacocinétique et le profil de tolérance de la vinorelbine orale chez 18 patients présentant des tumeurs solides ou des lymphomes (56). Les critères pharmacocinétiques observés ont été comparables à jeun ou après l'ingestion d'aliments. Les principaux effets indésirables observés (neutropénie, nausées, vomissements, diarrhée et constipation d'origine neurologique) chez les patients ayant avalé les gélules avec des aliments ont paru moins fréquents et moins intenses que ceux décrits chez les patients à jeun. Il est donc recommandé de prendre la vinorelbine orale avec une collation. Le repas testé dans l'étude et défini avec une diététicienne selon des critères de la FDA était normalisé en contenu calorique, lipidique, protéique et glucidique. Il correspondait à quelque chose proche de l'américain breakfast.

La dose recommandée de vinorelbine orale de 80 mg/m²/semaine a été utilisée lors d'une étude de phase II chez des patientes présentant un cancer du sein avancé (ABC) et d'une autre chez des patients atteints de CBNPC (52). Après le recrutement de 82 patients (35 ABC et 47 CBNPC), les deux études ont été interrompues en raison d'un examen des données de tolérance, rapportant des décès d'origine septique, tous survenus dans un contexte de neutropénie sévère chez des patients présentant des co-morbidités importantes. Par conséquent, la posologie de la vinorelbine orale a été modifiée pour commencer par une dose plus faible (60 mg/m²/semaine) avec augmentation ultérieure jusqu'à la dose recommandée de 80 mg/m²/semaine en l'absence de toxicité hématologique sévère (un épisode de neutropénie de grade 4 ou 2 épisodes consécutifs de neutropénie de grade 3 au cours de la période de traitement initiale). En cas de toxicité hématologique sévère, les administrations ultérieures ont été maintenues à 60 mg/m²/semaine. Après augmentation de la dose à 80 mg/m²/semaine, la dose a été diminuée à 60 mg/m²/semaine en cas de toxicité hématologique sévère (un épisode de neutropénie de grade 4 ou 2 épisodes consécutifs de neutropénie de grade 3), avec possibilité de ré-augmenter jusqu'à 80 mg/m²/semaine en l'absence de toxicité hématologique au cours des 3 dernières administrations. Ce nouveau schéma posologique a été conçu pour permettre une meilleure adaptation de la dose en fonction de la tolérance hématologique tout en maintenant l'activité du produit.

Un essai international de phase II (56bis) a retrouvé en utilisant l'association de vinorelbine orale et de cisplatine et radiothérapie des taux de réponse de 37%. Il n'y a pas eu de toxicité importante avec des atteintes oesophagiennes de grade III (4%) et une seule fibrose pulmonaire tardive.

Une étude randomisée multicentrique (57) de phase II a évalué l'activité de la vinorelbine orale comparée à celle de la vinorelbine IV chez des patients présentant un CBNPC de stade IIIB - IV non pré-traités. Le processus de randomisation a été effectué selon un rapport 2/1 (2 patients sous vinorelbine orale pour un patient sous vinorelbine IV). L'objectif primaire était de déterminer le taux de réponse de la vinorelbine orale administrée à la dose de 60 mg/m²/semaine lors des 3 premières administrations puis 80 mg/m²/semaine (si la tolérance hématologique le permettait) (Tableau 4).

Au total, 114 patients ont été traités, 76 dans le groupe vinorelbine orale et 38 dans le groupe vinorelbine IV. Dans les deux bras, les patients présentaient des facteurs de mauvais pronostic : 65 % des patients étaient métastatiques dans le bras vinorelbine orale versus 55 % dans le bras vinorelbine IV.

Un total de 954 administrations (ou cycles) de vinorelbine orale et 396 de vinorelbine IV a été effectué. Le nombre médian d'administrations a été de 9 avec la forme orale et 10 avec la forme IV. Des reports de traitement ont été nécessaires chez 59 % des patients (14 % des cycles) traités avec la forme orale versus 71 % des patients (38 % des cycles) traités avec la forme IV. Avec la forme orale, 89 % de la dose prévue (62,5 mg/m²/semaine) a été administrée versus 76 % (22,7 mg/m²/semaine) avec la forme IV. Dans le bras avec la forme orale, 85 % (n=58) des patients ont bénéficié d'une augmentation de dose après la 3ème administration. Si 22 % d'entre eux ont nécessité une réduction de dose (de 80 mg/m² à 60 mg/m²) au cours des semaines suivantes, la moitié a pu néanmoins bénéficier d'une ré-augmentation à 80 mg/m²/semaine.

Tableau 4 : Comparaison de l'efficacité de la vinorelbine en per os et IV.

	Vinorelbine orale	Vinorelbine IV
Taux de réponse partielle	14%	12%
Durée médiane de réponse	7,7 mois	5,5 mois
Survie médiane sans progression	3,2 mois	-
Survie médiane	9,3 mois	-
Taux de survie à un an	41%	29%

Ces résultats suggèrent que la vinorelbine orale est au moins aussi efficace que la vinorelbine IV.

2.2.1.6. Tolérance de la vinorelbine orale

Une analyse globale de la tolérance de la vinorelbine orale en monothérapie a été effectuée en regroupant les données des 138 patients traités par la vinorelbine orale à la dose de 60/80 mg/m²/semaine lors des études de phase II (48,57) :

- Tolérance hématologique

La toxicité limitante est la neutropénie. Une neutropénie de grade 3 (nombre de neutrophiles compris entre 1000 et 500/mm³) a été observée chez 18.8 % des patients. Une neutropénie de grade 4 (< 500/mm³) a été rapportée chez 23.2 % des patients et a été associée à une fièvre supérieure à 38 ° C chez 3 % des patients. Des complications infectieuses ont été observées chez 15.9 % des patients, mais elles n'ont été sévères que chez 5.8% d'entre eux.

L'anémie a été fréquente, mais généralement d'intensité légère à modérée (72.5 % des patients ont présenté une anémie de grade 1 ou 2).

Des thrombocytopénies ont été observées, mais elles ont rarement été d'intensité sévère (8 % des patients ont présenté une thrombocytopénie de grade 1-2).

- Tolérance digestive

Des effets indésirables digestifs ont été rapportés : des nausées (grade 1-2 : 71 % ; grade 3 : 8.1 % ; grade 4 : 0.6 %), des vomissements (grade 1-2 : 55.8 % ; grade 3 : 4.3 % ; grade 4 : 2.9 %), de la diarrhée (grade 1-2 : 44.2 % ; grade 3 : 2.9 % ; grade 4 : 2.2 %), une anorexie (grade 1-2 : 29.7 % ; grade 3 : 6.5 % ; grade 4 : 1.5 %) et une stomatite (grade 1-2 : 8.7 %). Les symptômes d'intensité sévère ont été rares. Un traitement prophylactique tel que la métoclopramide peut réduire la fréquence de survenue des vomissements.

- Tolérance neurologique

Des troubles neurologiques périphériques ont généralement été limités à l'abolition des réflexes ostéo-tendineux (grade 1-2 : 8 % des patients) et ils ont rarement été d'intensité sévère. Un patient a présenté une ataxie de grade 3 partiellement réversible.

Une constipation d'origine neurologique (système nerveux végétatif digestif) a été observée chez 9.4 % des patients (grade 1-2 : 8 %) et n'a que rarement évolué jusqu'à l'iléus paralytique (1.4 %). La prescription de laxatifs peut être appropriée chez les patients qui ont des antécédents de constipation et/ou qui reçoivent un traitement concomitant par morphine ou morphino-mimétiques.

- Tolérance cutanée

Une alopecie, généralement d'intensité légère, peut survenir chez 25.4 % des patients (grade 1-2 : 24 % ; grade 3 : 1.4 %)

- Tolérance cardio-vasculaire

De rares cas de cardiopathie ischémique (angor, infarctus du myocarde, modifications transitoires de l'ECG) ont été rapportés.

- Autres effets indésirables

Les patients traités par vinorelbine orale ont généralement signalé les effets suivants : fatigue, fièvre, arthralgies et en particulier douleurs de la mâchoire, myalgies, douleurs thoraciques et douleur au site de la tumeur.

2.2.2. Vinorelbine et cisplatine

2.2.2.1. Etudes cliniques vinorelbine-cisplatine

La majorité des études réalisées dans le CBNPC a fait appel à des associations thérapeutiques contenant du platine (Tableau 5); il est donc logique de proposer le modèle de l'association vinorelbine-cisplatine.

Tous ces essais randomisés établissent clairement que l'association vinorelbine- cisplatine peut être considérée comme un schéma standard dans le traitement du CBNPC.

Tableau 5 : Etudes de l'association vinorelbine - cisplatine dans le traitement du CBNPC.

Auteurs	Patients	RO (%)	Survie Médiane (semaines)	Ref
Depierre	121	43	33	41
Le Chevalier	206	30	40	42
Wozniak	206	26	32	58
Kelly	202	28	35	59
Scagliotti	201	30	38	60
Souquet	133	35	40	61
Fossella	404	24	40	62
Gebbia	140	44	39	63
Martoni	137	32	44	64
Gebbia	(Hebdo) 186	35	-	65
	(J1-J8) 186	38	-	65

Il existe une très bonne reproductibilité des résultats de l'association vinorelbine-cisplatine. Les taux de réponse restent constants et sont le plus souvent compris entre 30 et 45 % et les survies médianes sont comprises entre 32 et 44 semaines.

L'absence de différence significative en termes de survie et de réponse par rapport aux autres associations de référence a confirmé l'intérêt de cette association et permet de la considérer comme un standard parmi les chimiothérapies des CBNPC.

L'étude de Gebbia publiée récemment montre notamment clairement que le schéma administré toutes les trois semaines avec une dose de cisplatine à 80 mg/m² est aussi efficace que les protocoles à plus fortes doses réalisés en cycles de 28 jours.

2.2.2.2. L'association vinorelbine IV-cisplatine et radiothérapie

L'association vinorelbine et cisplatine a été testée en association avec la radiothérapie avec un rapport efficacité-tolérance favorable (28, 29, 66) (Tableau 6).

Tableau 6 : Vinorelbine-cisplatine et radiothérapie : schéma séquentiel versus concomitant.

Etude Zatloukal (66)	Séquentiel NVB + CDDP + RT	Concomitant NVB + CDDP + RT
RO (RC)	47 % (17 %)	80 % (22 %)
Survie Médiane	12.9 mois	16.6 mois *
Survie à 2 ans	14 %	34 %

* p = 0.02

Cette analyse permet de retenir cette combinaison comme traitement à administrer en association à la radiothérapie.

L'étude de phase II randomisée à 3 bras du CALGB (67) a testé cisplatine-vinorelbine et radiothérapie concomitante. Les résultats sont présentés dans les tableaux 7, 8 et 9 :

Tableau 7 : CALGB study 9431 : plan de traitement (67).

	Chimiothérapie d'induction (cycles 1 et 2)	Chimio-radiothérapie concomitante (cycles 3 et 4)
bras 1	gemcitabine (1250 mg/m ² à J1, 8, 22 et 29) cisplatine (80 mg/m ² à J1 et 22)	gemcitabine (600 mg/m ² à J43, 50, 64 et 71) cisplatine (80 mg/m ² à J43 et 64) RT (5 fractions/sem, débutée à J43, 66 Gy)
bras 2	paclitaxel (225 mg/m ² à J1 et 22) cisplatine (80 mg/m ² à J1 et 22)	paclitaxel (135 mg/m ² à J43 et 64) cisplatine (80 mg/m ² à J43 et 64) RT (5 fractions/sem, débutée à J43, 66 Gy)
bras 3	vinorelbine (25 mg/m ² à J1, 8, 15, 22 et 29) cisplatine (80 mg/m ² à J1 et 22)	vinorelbine (15 mg/m ² à J43, 50, 64 et 71) cisplatine (80 mg/m ² à J43 et 64) RT (5 fractions/sem, débutée à J43, 66 Gy)

Tableau 8 : CALGB study 9431 : résultats d'efficacité.

Bras de traitement	Meilleure RO après CT d'ind. (180 patients évaluables)		RO globale (180 patients évaluables)	
	RC	RP	RC	RP
1	0%	33%	3%	63%
2	0%	27%	19%	42%
3	2%	40%	14%	53%

RO: Réponse Objective CT d'ind. : Chimiothérapie d'induction

Tableau 9 : CALGB study 9431 : résultats de tolérance.

Toxicités de Grade III/IV	Bras 1		Bras 2		Bras 3	
	CT d'ind	C-RT	CT d'ind	C-RT	CT d'ind	C-RT
Granulocytopénie	48%	51%	48%	48%	55%	27%
Thrombocytopénie	-	53%	-	6%	-	0%
Oesophagite	-	50%	-	38%	-	24%

C-RT: chimio-radiothérapie CT d'ind : chimiothérapie d'induction

Cette étude montre que l'association vinorelbine-cisplatine et radiothérapie concomitante est efficace et bien tolérée.

Certaines études ont privilégié un schéma hebdomadaire pour la vinorelbine et le cisplatine en association à la radiothérapie afin de réduire les toxicités (68, 69).

Dans une étude phase I, Kobayashi a testé une association vinorelbine IV - cisplatine hebdomadaire sur 6 semaines et radiothérapie concomitante (60 Gy) (68). Les doses de chimiothérapie recommandées étaient de 20 mg/m² pour le cisplatine et 10 mg/m² pour la vinorelbine IV.

Dans une étude de phase II, Hirose a évalué l'association cisplatine 40 mg/m² + vinorelbine IV 20 mg/m² J1 J8 J21 en concomitant avec la RT (60Gy, pendant 6 semaines, 2 Gy par fraction) (69). Le taux de réponse globale était de 80,8% (IC95% : 60,6-93,4%). La survie médiane était de 23 mois, le taux de survie globale à 1 an de 80% à 1 an et à 2 ans de 56%.

Dans ces 2 études, la toxicité était principalement hématologique (Tableau 10).

Tableau 10 : Vinorelbine IV-cisplatine hebdomadaire associée à la radiothérapie concomitante : résultats de tolérance.

Toxicité grade III IV (%)	Kobayashi	Hirose
neutropénie	33 %	84,6 %
thrombopénie	0%	3,8%
anémie	0%	61,5%
Broncho-pulmonaire	0%	7,7%
oesophagite	0%	7,7%

2.2.2.3. L'association vinorelbine orale et radiothérapie

A ce jour plusieurs essais sont en cours pour évaluer l'efficacité de la vinorelbine orale en association avec la radiothérapie. Certaines sont terminées mais non encore publiées (Tableau 11).

Tableau 11 : Etudes vinorelbine orale associée à la radiothérapie.

Etudes	France	Induction	CT avec RT concomitante	Consolidation	Etat
Phase II Internationale	2 centres	NVB (60 à 80) J1 J8 CDDP(80) J1 2 cycles de 21 jours	NVB(40) J1 J8 CDDP (80) J1 2 cycles de 21 jours	non	Terminé ASCO 2005
Phase II Italie	aucun	NVB (60 à 80) J1 J8 CDDP(80) J1 2 cycles de 21 jours	NVB oral (40) J1 J8 2 cycles de 21 jours	non	Projet
Phase II France	10 centres	NVB(60) J1 J8 CDDP(80) J1 2 cycles de 21 jours	NVB orale (20) J1 J3 J5 CDDP (80) J1 2 cycles de 21 jours	non	En Cours
Phase II Pologne	aucun	NVB(60) J1 J8 CDDP(80) J1 2 cycles de 21 jours	NVB(60) J1 J8 CDDP(80) J1 2 cycles de 21 jours	non	Projet
Phase I-II Allemagne	aucun	non	NVB (40 à 60) J1 J8 J15) CDDP (20 X 4 jours) 2 cycles de 28 jours	NVB (60) J1J8 CDDP (80) J1 J8 2 cycles de 21 jours	En cours palier 50
Phase III Allemagne	aucun	non	NVB (40 à 60) J1 J8 J15 CDDP (20 X 4j) 2 cycles de 28 jours	NVB (60) J1 J8 CDDP (80) J1 J8 versus contrôle	Projet
Phase I Italie	aucun	non	NVB (20 à 40) J1 J3 J5	non	En Cours
Phase I Portugal	aucun	non	NVB (20 à 50) J1 J8 Sujets Agés	non	En cours

2.3. Justification de l'étude

En raison de l'augmentation de l'incidence du CBNPC et du vieillissement de la population, la prise en charge du CBNPC chez les sujets âgés est une problématique de plus en plus fréquente.

Le traitement de référence des CBNPC localement avancé est la radio-chimiothérapie concomitante dont les modalités optimales ne sont pas encore définies. Nous avons choisi une association vinorelbine-cisplatine qui a montré son efficacité dans les études cliniques. La vinorelbine orale est une nouvelle formule qui devrait apporter plus de confort aux patients avec une efficacité et une tolérance similaires à celles obtenues avec la forme IV.

Les toxicités oesophagienne et hématologique sont souvent des facteurs limitants. Nous avons choisi un schéma de traitement hebdomadaire afin de réduire ces toxicités ainsi que la toxicité rénale du cisplatine dans notre population de sujets âgés.

Le GFPC propose donc dans cet essai d'évaluer la tolérance d'un traitement par cisplatine et vinorelbine orale administrés de façon hebdomadaire associé à de la radiothérapie concomitante chez les sujets âgés indépendants atteints de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localisé non opérable.

3. OBJECTIFS DE L'ETUDE

3.1. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la tolérance d'un traitement par cisplatine - vinorelbine orale administré de façon hebdomadaire et radiothérapie concomitante dans les CBNPC localisés non opérables chez le sujet âgé indépendant. La tolérance sera évaluée au cours du traitement et pendant les 4 semaines suivant la fin du traitement.

3.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- Evaluer l'efficacité 4 semaines après la fin du traitement
- Evaluer la qualité de vie sur la période allant du début du traitement à 4 semaines après la fin du traitement
- Evaluer la tolérance du traitement à 6 mois
- Evaluer la survie sans progression à 1, 2 et 3 ans
- Evaluer la survie globale à 1, 2 et 3 ans

4. CONCEPTION DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude ouverte de phase II, non randomisée, multicentrique, nationale.

5. CRITERES D'ELIGIBILITE

5.1. Critères d'inclusion

Les patients remplissant les critères suivants pourront être inclus :

5.1.1. Critères concernant le patient

- Patient âgé de plus de 70 ans
- Sujet indépendant (IADL=0, ADL=0, pas de syndrome gériatrique, comorbidités faibles (index des comorbidités de Charlson à 3 ou 4), score de dépression 0-1)
- Performans Status (ECOG) ≤ 1
- Amaigrissement inférieur à 10% du poids habituel dans les 3 derniers mois
- Espérance de vie supérieure à 12 semaines
- Fonction hématologique : polynucléaires neutrophiles $> 1.5 \times 10^9/l$, hémoglobine $> 9,5$ g/dl, plaquettes $> 100 \times 10^9/l$
- Fonction rénale : clairance de la créatinine ≥ 50 ml/mn calculée d'après la formule abrégée de Levey-MDRD
- Fonction hépatique normale : bilirubine $< LNS$, SGOT et/ou SGPT $< 2.5 \times LNS$
- Fonction respiratoire : VEMS $\geq 40\%$ théorique, PaO₂ ≥ 60 mm Hg, KCO $\geq 60\%$ théorique
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime
- Consentement éclairé écrit et signé

5.1.2. Critères concernant la maladie

- CBP non à petites cellules (carcinome épidermoïde, adénocarcinome, carcinome à grandes cellules, carcinome indifférencié) prouvé cytologiquement ou histologiquement
- Stade IIIAN2 jugé inopérable ou IIIB
- Présence d'au moins une cible mesurable
- Possibilité d'inclure toutes les cibles dans le champ d'irradiation
- Délai d'au moins trois semaines entre un acte chirurgical et le début du traitement
- Pas de traitement antérieur par chimiothérapie ou radiothérapie pour le cancer broncho-pulmonaire

5.2. Critères d'exclusion

5.2.1. Critères concernant le patient

- Age strictement inférieur à 70 ans
- Performans Status (ECOG) \geq à 2
- Fonction hématologique : polynucléaires neutrophiles $< 1.5 \times 10^9/l$, hémoglobine $< 9,5$ g/dl, plaquettes $< 100 \times 10^9/l$
- Fonction rénale : clairance de la créatinine < 50 ml/mn calculée d'après la formule abrégée de Levey-MDRD
- Fonction hépatique : bilirubine $> LNS$, SGOT et/ou SGPT $> 2.5 \times LNS$
- Fonction respiratoire : VEMS $< 40\%$ théorique, KCO $< 60\%$ théorique, PaO₂ < 60 mmHg
- Neuropathie périphérique de grade > 1
- Pathologie cardiaque instable nécessitant un traitement (insuffisance cardiaque, angor d'effort, arythmie) ou antécédent d'infarctus du myocarde datant de moins de 12 mois
- Surdité non appareillée ou surdité majeure nécessitant la réalisation d'un audiogramme pouvant contre-indiquer la prise de cisplatine
- Troubles neurologiques ou psychiatriques interdisant la compréhension de l'essai
- Etat infectieux non contrôlé
- Toutes autres pathologies organiques (insuffisance rénale, insuffisance hépato-cellulaire...) pouvant empêcher l'inclusion dans l'essai (index des co-morbidités de Charlson > 4)
- Contre-indication définitive à l'usage des cortico ides
- Contre-indications liées à l'administration de la vinorelbine et du cisplatine décrites dans les RCP (se référer aux annexes 15 et 16)
- Antécédent de cancer sauf cancer baso-cellulaire, carcinome in situ du col utérin traité ou tout autre cancer traité par chirurgie seule ou radiothérapie seule extra-thoracique sans récidive depuis 5 ans
- Syndrome de malabsorption important ou maladie affectant le fonctionnement de l'appareil gastro-intestinal
- Patient ayant participé à un essai thérapeutique dans les 30 jours précédents
- Suivi du patient impossible
- Patient privé de liberté à la suite d'une décision judiciaire ou administrative
- Participation simultanée du patient à un autre essai de recherche clinique.

5.2.2. Critères concernant la maladie

- Anatomopathologie : carcinome bronchiolo-alvéolaire, carcinome neuro-endocrine, carcinome à petites cellules
- Maladie métastatique dont l'envahissement médullaire
- Syndrome cave supérieur

- Epanchement pleural ponctionnable
- Lymphangite carcinomateuse
- Cancer opérable
- Traitement antérieur pour la maladie cancéreuse pulmonaire : radiothérapie, chimiothérapie, traitement hormonal, désobstruction endobronchique datant de moins de huit jours.

6. TRAITEMENTS DE L'ETUDE

6.1. Chimiothérapie

Le début du traitement doit être réalisé dans un délai maximum de 4 semaines après la date d'inclusion.

L'administration de la chimiothérapie sera effectuée de la manière suivante :

- La vinorelbine orale sera administrée à la dose de 30 mg/m²/semaine à J1, J8, J15, J22, J29, J36, 2 heures avant la radiothérapie.

Le tableau suivant précise le nombre de gélules à administrer en fonction de la surface corporelle du patient :

SC (m ²)	Dose de vinorelbine (mg)	Nombre de gélules à 20 mg	Nombre de gélules à 30 mg
0,95 à 1,04	30	0	1
1,05 à 1,14	30	0	1
1,15 à 1,24	40	2	0
1,25 à 1,34	40	2	0
1,35 à 1,44	40	2	0
1,45 à 1,54	50	1	1
1,55 à 1,64	50	1	1
1,65 à 1,74	50	1	1
1,75 à 1,84	50	1	1
1,85 à 1,94	60	0	2
≥ 1,95	60	0	2

Si la SC ≥ 2 m², la dose maximale administrée sera de 60 mg

Modalité d'administration de la vinorelbine :

La prise du traitement sera effectuée à l'hôpital en présence d'une infirmière.

La capsule molle de vinorelbine doit être avalée rapidement avec de l'eau sans mâcher ni sucer la capsule. Il est recommandé de prendre la vinorelbine orale avec des aliments (lors d'une collation ou d'un repas).

En cas de vomissements dans les quelques heures suivant la prise du médicament, l'administration de la dose ne doit pas être répétée.

Si le patient mâche ou suce la capsule par erreur, il faut lui faire bien se rincer la bouche avec de l'eau ou de préférence du sérum physiologique.

Si la capsule se trouve fendue ou endommagée, son contenu liquide, qui a des propriétés irritantes, pourrait avoir des effets néfastes en cas de contact avec la peau, les muqueuses ou les yeux. Les capsules endommagées ne doivent pas être avalées. Elles doivent être rapportées au pharmacien ou au médecin afin d'être détruites de manière appropriée. En cas de contact avec la peau, les muqueuses ou les yeux, faire immédiatement un lavage soigneux avec de l'eau ou de préférence du sérum physiologique.

- Le cisplatine IV sera administré à la dose de 30 mg/m²/semaine à J1, J8, J15, J22, J29, J36 en 1 heure dans 250 ml de NaCl à 0,9%.

L'administration du cisplatine sera encadrée par une hyperhydratation selon les modalités suivantes :

perfusion de 1000 ml de G5% + 4 g NaCl + 2 g KCl + 1 g sulfate de magnésium + 1 g de gluconate de calcium en 6 heures.

La perfusion de cisplatine sera débutée après obtention d'une miction de 500ml.

On recommandera au patient de boire abondamment (environ deux litres d'eau la veille de l'injection, puis régulièrement tout au long du traitement).

6.2. Radiothérapie

La radiothérapie sera effectuée avec un accélérateur linéaire, en photons de 6 MV minimum. La dose totale d'irradiation du PTV sera de 66 Gy, délivrée en 33 fractions et 6 semaines et demi.

La chimiothérapie sera administrée de façon concomitante à la radiothérapie et débutera au jour 1 de la radiothérapie.

Les patients seront traités selon une procédure conformationnelle :

- La position de traitement sera établie avant l'acquisition des données. Les patients seront traités en décubitus dorsal, préférentiellement les bras au-dessus de la tête. La réalisation d'une contention adaptée est recommandée afin d'assurer une parfaite reproductibilité de toutes les étapes de la procédure.
- L'acquisition des données anatomiques est effectuée en position de traitement lors d'un scanner spiralé injecté. Elle doit couvrir l'ensemble du thorax du plan glottique jusqu'à L2 en coupes jointives de 3 mm. Le patient est en respiration spontanée (ou en inspiration bloquée si la radiothérapie est effectuée en blocage inspiratoire).
- Les contours des volumes cibles et des organes sains sont ensuite relevés soit manuellement soit semi-automatiquement lorsque les outils informatiques le permettent.

Définition des volumes cibles :

Le GTV comprend la tumeur primitive et les ganglions hilaires et médiastinaux de plus de 1 cm de petit axe ou présentant une hyperfixation significative au TEP-TDM.

Le PTV est obtenu par expansion automatique du GTV avec une marge isotrope de 1 à 1,5 cm.

- Planification du traitement :

Une dosimétrie tridimensionnelle est effectuée et résumée dans 3 plans de l'espace.

Des histogrammes dose-volume des volumes cibles (GTV, PTV) et des organes critiques (poumons, œsophage, moelle épinière et, si besoin, cœur) sont produits.

La dosimétrie est validée conjointement par le radiothérapeute et le physicien.

Un second calcul dosimétrique est réalisé pour vérifier le premier avec un logiciel de dosimétrie différent.

- Contrôle de Qualité :

- dose reçue par 100% du GTV > 95% de la dose prescrite
- dose reçue par 95% du PTV > 95% de la dose prescrite (critères ICRU)
- V20 pulmonaire < 35%
- V30 pulmonaire < 20%
- V40 cardiaque aussi faible que possible
- Dmax moelle < 45 Gy

- Dmax œsophage < 62 Gy
- L40 œsophage < 15 cm
- imagerie portale hebdomadaire

- Exécution du traitement :

Tous les champs seront traités chaque jour.

Un contrôle d'imagerie portale sera prévu de façon hebdomadaire.

Le blocage inspiratoire et le gating respiratoire sont autorisés si ils sont disponibles.

La surveillance clinique et hématologique est hebdomadaire.

- Critères d'arrêt de la radiothérapie :

L'irradiation sera suspendue en cas de toxicité aiguë jugée inacceptable par l'investigateur en collaboration avec le radiothérapeute.

L'irradiation sera interrompue en cas d'œsophagite aiguë de grade 3 ou 4 nécessitant la mise en place d'une alimentation parentérale, et en cas de toxicité pulmonaire de grade 3 ou 4. La suspension de l'irradiation sera maintenue jusqu'à résolution partielle des symptômes au grade 1.

Une interruption supérieure à 15 jours entraînera la sortie de l'essai.

Le traitement sera également interrompu en cas de progression en dehors du champ d'irradiation.

6.3. Adaptation de doses

Le traitement sera modifié en cas d'apparition de toxicité hématologique et/ou non hématologique. Toutes les adaptations de posologie seront effectuées en fonction des organes présentant le degré de toxicité le plus élevé.

Les toxicités seront évaluées selon les critères du NCI-CTCAE version 4.0 (Annexe 13).

Si le traitement à l'étude ne peut pas être administré pendant plus de 3 semaines (plus de 2 reports consécutifs) en raison de l'apparition d'effets toxiques, il sera définitivement interrompu.

6.3.1. Toxicité hématologique

L'annulation et/ou la modification de la posologie de la chimiothérapie reposera sur les résultats des numérations formules sanguines (NFS) réalisées dans les 24 heures précédant l'administration du traitement, conformément aux règles suivantes :

Polynucléaires Neutrophiles (/mm ³)	Plaquettes (x 10 ⁹ /l)	Cisplatine IV (% dose)	Vinorelbine orale (% dose)
> 1500	> 100 000	100%	100%
1000 - 1500	75 000 - 100 000	100% **	50% **
< 1000	< 75 000	0 % *	0 % *

* Report de 1 semaine : en l'absence de récupération hématologique (c'est à dire persistance de polynucléaires neutrophiles < 1000 et/ou plaquettes < 75 000) après 2 reports consécutifs, le patient sortira de l'essai.

** Pour les doses totales de vinorelbine orale de 30 mg (SC de 0,95 à 1,14m²), on prendra 50% = 10mg.

** Pour les doses totales de vinorelbine orale de 50 mg (SC de 1,45 à 1,84m²), on prendra 50% = 20mg.

6.3.2. Toxicité rénale

En cas de toxicité rénale, la posologie de la chimiothérapie sera adaptée conformément aux règles suivantes :

Clairance de la créatinine (ml/mn)**	Cisplatine IV (% dose)	Vinorelbine orale (% dose)
> 50	100%	100%
50 - 30	50%	100%
< 30	0 %*	100 %

* Le patient sortira de l'essai.

** La clairance de la créatinine sera calculée d'après la formule abrégée de Levey-MDRD.

Une adaptation de la posologie de la vinorelbine n'est pas nécessaire en cas de toxicité rénale car elle est principalement excrétée par voie entéro-hépatique.

6.3.3. Toxicité aiguë liée à la radiothérapie

En cas de toxicité aiguë liée à la radiothérapie (oesophagite, toxicité pulmonaire), la réalisation de la radiothérapie et l'administration de la chimiothérapie se feront conformément aux règles suivantes :

Toxicité (grade)	Chimiothérapie (% dose)	Radiothérapie (% dose)
0	100	100
1	100	100
2	100	100
3	0 *	0 *
4	0 *	0 *

* L'association radio-chimiothérapie sera reprise en cas de retour à des symptômes de grade 1. En cas d'interruption du traitement supérieure à 15 jours (2 reports consécutifs), le traitement sera définitivement interrompu.

6.3.4. Toxicité neurologique

En cas de neuropathie périphérique, la posologie de la chimiothérapie sera adaptée conformément aux règles suivantes :

Toxicité (grade)	Cisplatine IV (% dose)	Vinorelbine orale (% dose)
0	100	100
1	100	100
2	50**	50**
3	0*	0*
4	0*	0*

* Le patient sortira de l'essai.

** Pour les doses totales de vinorelbine orale de 30mg (SC de 0.95 à 1.14 m²), on prendra 50% = 10mg.

** Pour les doses totales de vinorelbine orale de 50mg (SC de 1.45 à 1.84 m²), on prendra 50% = 20mg.

6.3.5. Toxicité hépatique

L'annulation et/ou la modification de la posologie de la chimiothérapie reposera sur les résultats des examens de biochimie sanguine réalisés dans les 24 heures précédant l'administration du traitement, conformément aux règles suivantes :

Bilirubine		Phosphatases alcalines		SGOT, SGPT	Vinorelbine
< 1,5 LSN	et/ou	< 5 LSN	et/ou	< 5 LSN	100 %
1,5 à 3 LSN	et/ou	5 à 20 LSN	et/ou	5 à 20 LSN	0 % *
> 3 LSN	et/ou	> 20 LSN	et/ou	> 20 LSN	0 % **

* Report de 1 semaine : en cas de persistance de la toxicité hépatique (c'est à dire persistance de Bilirubine > 1,5 LSN et/ou Phosphatases alcalines > 5 LSN et/ou SGOT et/ou SGPT > 5 LSN) après 2 reports consécutifs, le patient sortira de l'essai.

** Arrêt définitif du traitement.

6.3.6. Autres toxicités

En cas de toxicités ≥ 3 , la chimiothérapie sera interrompue pendant un maximum de 15 jours (2 reports consécutifs).

En l'absence de retour à des symptômes de grade 2, le traitement sera définitivement interrompu.

En cas de régression des symptômes à un grade 1 ou 2, le traitement sera repris avec une diminution de 50% des doses de cisplatine et vinorelbine.

6.3.7. Toxicité tardive

Les toxicités tardives seront évaluées selon les critères du NCI-CTCAE version 4.0 (Annexe).

6.4. Circuit des produits

6.4.1. Fourniture et gestion des produits

Le protocole comportant des médicaments utilisés en pratique courante, les produits de chimiothérapie ne seront pas fournis.

Les boites de vinorelbine orale (gélules de 30 mg ou 20 mg) données aux patients seront puisées sur le stock de la pharmacie de chaque centre ou délivrées par une officine de ville selon les habitudes de prescription de chaque centre. Le patient prendra de façon hebdomadaire les gélules de vinorelbine orale sous la surveillance d'un médecin ou d'une infirmière qui établira une trace écrite de cette prise. Le nombre de gélules données au patient sera calculé en fonction de sa surface corporelle et des adaptations posologiques éventuelles

La comptabilité des traitements sera assurée par l'infirmier(e) sur un document spécifique.

6.4.2. Conditionnement des produits

Il existe 2 formes différentes de gélules de vinorelbine Vinorelbine® :

- *Gélule à 30 mg :*

Présentation : gélule oblongue de taille 4, de couleur rose, avec N30 imprimé en rouge.

Composition : gélule en gélatine contenant 41,55 mg de ditartrate de vinorelbine correspondant à 30,00 mg de vinorelbine (base), de l'alcool déshydraté, de l'eau purifiée, du glycérol et du polyéthylène glycol q.s.p.

- *Gélule à 20 mg :*

Présentation : gélule ovale de taille 3, de couleur brun clair, avec N20 imprimé en rouge.

Composition : gélule en gélatine contenant 27,70 mg de ditartrate de vinorelbine correspondant à 20,00 mg de vinorelbine (base), de l'alcool déshydraté, de l'eau purifiée, du glycérol et du polyéthylène glycol q.s.p.

La reconstitution des produits cytostatiques devrait être réalisée idéalement dans une unité de reconstitution centralisée. Dans tous les cas, la traçabilité des produits distribués devra être assurée chez tous les patients inclus.

6.4.3. Stockage des produits

La date de péremption du produit doit être mentionnée sur les étiquettes des boîtes et des plaquettes thermoformées (blisters) contenant les gélules.

Les gélules doivent être stockées au réfrigérateur (2°C à 8°C) à l'abri de la lumière dans leurs blisters et boîtes d'origine.

7. TRAITEMENTS ASSOCIEES

7.1. Traitements autorisés

- Antiémétiques :

Des antiémétiques seront systématiquement associés à chaque injection de chimiothérapie selon les habitudes du centre. Il est recommandé d'utiliser des sétrons et/ou apépritant, associés à des corticoïdes lors de chaque injection de chimiothérapie.

- Facteurs de croissance :

Compte tenu des adaptations de doses prévues, l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques n'est pas recommandée à titre préventif. Leur utilisation à titre curatif ne paraît pas présenter d'intérêt réel mais reste possible.

- Traitement de l'oesophagite:

Les précautions alimentaires à observer pendant la radio-chimiothérapie devront être précisées aux patients (suppression des aliments acides, éviction des boissons gazeuses, brûlantes ou glacées ...)

Le traitement de l'oesophagite pourra comporter des corticoïdes associés à un inhibiteur de la pompe à protons et à des anti-acides. Des antalgiques de palier 2 ou 3 pourront être prescrits. En cas de mycose cliniquement évidente ou de suspicion de mycose vérifiée par des prélèvements, un traitement anti-mycotique spécifique devra être prescrit.

En cas d'oesophagite de grade 3 ou 4, un traitement par réhydratation intra-veineuse et une nutrition entérale ou parentérale pourra être instaurée.

7.2. Traitements contre-indiqués :

- Vaccin contre la fièvre jaune
- Phénytoïne en prévention des crises comitiales
- Itraconazole

En complément, se référer aux RCP du cisplatine et de la vinorelbine (annexes 15 et 16).

7.3. Traitement ultérieur

En cas de progression tumorale, le traitement ultérieur sera au choix de l'investigateur.

8. CRITERES DE JUGEMENT

8.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est le nombre de patients ayant présenté au moins une toxicité de grade 3 ou 4 (hors nausées et vomissements) ou de grade 4 pour la toxicité hématologique et l'asthénie au cours du traitement et pendant les 4 semaines suivant la fin du traitement.

8.2. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaire sont :

- Toxicité tardive évaluée par le nombre de patients ayant présenté au moins un événement de grade ≥ 3 (hors nausées et vomissements) ou de grade 4 pour la toxicité hématologique et l'asthénie (critères du NCI-CTCAE version 4.0) 6 mois après le traitement
- Taux de réponse objective 4 semaines après la fin du traitement, exprimé en intention de traiter selon les critères du RECIST
- Questionnaires de qualité de vie (Lung Cancer Symptom Scale, Index de qualité de vie d'après Spitzer) remplis au cours du traitement et à 4 semaines après la fin du traitement
- Temps jusqu'à progression
- Survie globale à 1, 2 et 3 ans

9. CRITERES D'EVALUATION

9.1. Patients évaluable

Tout patient inclus sera évalué pour la toxicité, la survie sans progression et la survie.

La toxicité sera évaluée chez tous les patients ayant reçu au moins une injection de chimiothérapie.

Les taux de réponse globale seront analysés en intention de traiter (rapport du nombre de patients répondeurs sur la totalité des patients inclus) et per protocole (rapport du nombre de patients répondeurs sur les patients ayant réalisé le traitement dans sa totalité).

9.2. Evaluation de la toxicité

La toxicité sera évaluée selon les critères du NCI-CTCAE version 4.0.

9.3. Evaluation tumorale

L'évaluation sera réalisée selon les critères RECIST (Annexe 12).

On utilisera le même outil d'évaluation pour un même patient tout au long de sa participation à l'étude.

Cette évaluation sera réalisée par le panel des investigateurs qui se réunira 3 fois par an. Chaque investigateur devra fournir tous les documents permettant d'apprécier la réponse tumorale. L'investigateur principal consignera tous les résultats sur des fiches spécifiques. Au terme de cette revue, le patient sera classé dans une des 8 catégories suivantes :

- 1) Réponse complète
- 2) Réponse partielle
- 3) Maladie stable
- 4) Progression
- 5) Décès précoce de cause néoplasique
- 6) Décès précoce de cause toxique
- 7) Décès précoce d'autre cause
- 8) Inconnu (non évaluable, données insuffisantes)

9.3.1. Définition des cibles évaluables

A l'inclusion, les lésions tumorales sont classées en :

- Lésions mesurables : lésions mesurées précisément, ≥ 20 mm sur au moins une dimension (le plus grand diamètre est retenu) en méthodes conventionnelles ou ≥ 10 mm en scanner spiralé.
- Lésions non-mesurables : toutes les autres lésions, dont les petites lésions (plus grand diamètre < 20 mm en méthodes conventionnelles ou < 10 mm en scanner spiralé) et les lésions réellement non mesurables.

9.3.2. Définition de la réponse par cible

Définition de la réponse objective sur les lésions cibles :

- Réponse complète (RC) : disparition complète de toute lésion sans apparition de nouvelle lésion pendant au minimum 4 semaines.
- Réponse partielle (RP) : au moins 30% de diminution de la somme des plus grands diamètres de base (LD) des lésions cibles prises comme référence pendant au minimum 4 semaines, à condition qu'il n'y ait pas de progression au niveau des autres cibles (si cibles multiples), ni apparition de nouvelles localisations.

- Stabilisation (ST) : pas de changement au niveau de la ou des lésions cibles, ce qui comprend: maladie stationnaire, diminution de moins de 30% de la sommes des LD des lésions cibles, progression de moins de 20% de la somme des LD des lésions cibles.
- Progression (PG) : augmentation de plus de 20% de la somme des LD des lésions cibles ou apparition d'au moins une nouvelle lésion.

Définition de la réponse objective sur les lésions non cibles :

- Réponse complète : disparition complète de toutes les lésions non-cibles connues pendant au minimum 4 semaines.
- Réponse incomplète : maladie stable, persistance d'au moins une lésion non cible.
- Progression : apparition d'au moins une nouvelle lésion et/ou progression sans équivoque d'une lésion non cible préexistante.

9.3.3. Evaluation de la réponse globale

Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelles Lésions	Réponse globale
RC	RC	Non	RC
RC	Non-RC	Non	RP
RP	Non-PG	Non	RP
ST	Non-PG	Non	ST
PG	Quelque soit	Quelque soit	PG
Quelque soit	PG	Quelque soit	PG
Quelque soit	Quelque soit	Oui	PG

10. DEROULEMENT DE L'ETUDE

10.1. Calendrier de l'étude

Il est prévu que l'étude débute au cours du troisième trimestre de l'année 2009. La période d'inclusion devrait durer 2 ans. Pour chaque patient, la durée du traitement est de 6 semaines et demi et le suivi est de 3 ans. La durée totale de l'étude devrait être de 5 ans.

L'étude sera réalisée en deux étapes :

- Ceci implique une première inclusion de 19 patients pour satisfaire au nombre de sujets nécessaires pour l'étape I. Le passage à la 2^{ème} étape se fera si à l'analyse intermédiaire la toxicité est < 30% ce qui correspond à interrompre l'étude si au moins 5 patients sur 19 ont une toxicité de grade \geq 3 (hors nausées et vomissements) ou de grade 4 pour la toxicité hématologique et l'asthénie.

- La réalisation de la seconde étape impliquera l'inclusion de 40 patients supplémentaires.

10.2. Tableau récapitulatif du suivi du patient

Examens à faire	Inclusion (EVA1)	J8	J15	J22	J29	J36	J43 (fin RT)	J50	J57	J64	J71 (EVA2)	Tous les 6 mois*
Clinique	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X
Score de fragilité	X											
Effets indésirables		X	X	X	X	X	X	X			X	X
Bilan biologique complet	X			X			X				X	
NFS	X	X	X	X	X	X	X	X			X	
Radiographie pulmonaire face et profil	X			X			X				X	
Scanner thoracique	X										X	X
Echographie abdominale et/ou scanner abdominal	X										X	X
Scanner ou IRM cérébral	X										X	X
Scintigraphie osseuse et/ou clichés osseux	X										X	
Fibroscopie bronchique	X											
EFR, KCO, GDS en air ambiant	X										X	X
ECG	X											
Echographie cardiaque	en cas d'antécédents cardiaques											
Questionnaire de qualité de vie	X			X			X				X	

* suivi tous les six mois pendant trois ans.

Dans l'intervalle, tous les mois pendant trois mois après la fin du traitement : examen clinique et évaluation des toxicités éventuelles du traitement ; puis tous les trois mois pendant trois ans : examen clinique, radiographie pulmonaire face & profil.

10.3. Visite de pré-inclusion

La visite de pré-inclusion est assurée par le médecin investigateur.

Lors de la visite de pré-inclusion, le médecin investigateur informe le patient et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de l'étude. Il précise également les droits du patient dans le cadre d'une recherche biomédicale et vérifie les critères d'éligibilité. Un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement est alors remis au patient par le médecin investigateur.

Après cette séance d'information, le patient dispose d'un délai de réflexion de 3 jours. Le médecin investigateur est responsable de l'obtention du consentement éclairé écrit du patient.

Si le patient donne son accord de participation, ce dernier et l'investigateur inscrivent leurs noms et prénoms en clair, datent et signent le formulaire de consentement.

Les différents exemplaires de la note d'information et du formulaire de consentement sont alors repartis comme suit :

- un exemplaire de la note d'information et du consentement signé est remis au patient
- l'exemplaire original est conservé par le médecin investigateur (même en cas de déménagement du patient pendant la durée de la recherche) dans un lieu sûr inaccessible à des tiers, pour une durée de 30 ans après la fin de la recherche
- à la fin des inclusions ou au plus tard à la fin de la recherche, un exemplaire de chaque formulaire de consentement est transmis au promoteur

Tout amendement qui modifie la prise en charge des patients ou les bénéfices, risques et contraintes de la recherche fait l'objet d'une nouvelle note d'information et d'un nouveau formulaire de consentement dont le recueil suit la même procédure que celle précitée.

10.4. Visite d'inclusion

La visite d'inclusion permet de vérifier que tous les critères d'inclusion dans l'étude sont satisfaits.

Elle comprend :

- Examen clinique :

Interrogatoire du patient concernant ses antécédents médicaux, ses autres pathologies associées, l'histoire de la maladie cancéreuse, les signes fonctionnels en rapport avec cette maladie, les traitements médicamenteux concomitants.

Examen clinique complet avec en particulier le poids, la taille, le Performance Status, la température, les constantes hémodynamiques (fréquence cardiaque, pression artérielle),

l'examen neurologique, l'examen de l'audition (réalisation d'un audiogramme en cas d'anomalie clinique), l'examen tumoral avec mensuration des lésions cliniques (adénopathie par exemple).

- Score de fragilité gériatrique
- Calcul du Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)
- Remplissage des questionnaires de qualité de vie
- Bilan biologique (réalisé dans les 7 jours précédant l'inclusion) :

Numération Formule Sanguine, plaquettes, ionogramme sanguin, clairance de la créatinine, calcémie, albuminémie, protidémie, bilan hépatique (bilirubine, phosphatases alcalines, SGOT, SGPT)

- Bilan radiologique (réalisé dans les 4 semaines précédant l'inclusion) :
 - Radiographie pulmonaire face et profil
 - Scanner thoracique
 - Echographie abdominale et/ou scanner abdominal (ce dernier est systématique en cas d'anomalie échographique)
 - Scanner ou IRM cérébral
 - Scintigraphie osseuse et/ou clichés osseux et/ou TEP-TDM
 - TEP/TDM recommandé
 - Bilan endoscopique :
Fibroscopie bronchique
 - Bilan fonctionnel respiratoire
Spirométrie, test de diffusion du monoxyde de carbone, gaz du sang en air ambiant
 - Bilan cardiaque :
ECG, échographie cardiaque en cas d'antécédents cardiaques

Le médecin investigateur remplit l'ensemble des items de la visite d'inclusion directement sur son assistant personnel (PALM). Dès l'obtention de ce bilan, la société gérant les inclusions à Paris (Sté Peter Holmes) renverra le numéro d'inclusion dans l'étude directement à l'investigateur sur son PALM et par fax si nécessaire. C'est ce numéro qui servira ensuite à rentrer les autres données de l'étude.

10.5. Visites de suivi

10.5.1. Bilan de suivi pendant la radio-chimiothérapie

Il comprend :

- Examen clinique 1 fois par semaine jusqu'à J50
- Evaluation des toxicités 1 fois par semaine jusqu'à J50
- Calcul du Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)
- Bilan biologique :
 - NFS, créatinine et clairance de la créatinine 1 fois par semaine jusqu'à J50
 - NFS, ionogramme sanguin avec créatinine, clairance de la créatinine, calcémie, albumine, protides, bilirubine, phosphatases alcalines, SGOT, SGPT à J22 et J43
- Radio thoracique à J22 et J43
- Remplissage des questionnaires de qualité de vie à J22 et J43

10.5.2. Bilan de fin de traitement (J71, EVA2)

Il comprend :

- Examen clinique
- Evaluation des toxicités
- Remplissage des questionnaires de qualité de vie
- Calcul du Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)
- *Bilan biologique* : NFS, ionogramme sanguin avec créatinine, clairance de la créatinine, calcémie, albumine, protides, bilirubine, phosphatases alcalines, SGOT, SGPT
- Bilan radiologique :
 - Radiographie pulmonaire face et profil
 - Scanner thoracique
 - Echographie abdominale et/ou scanner abdominal (ce dernier est systématique en cas d'anomalie échographique)
 - Scanner ou IRM cérébral
 - Scintigraphie osseuse et/ou clichés osseux et/ou TEP-TD
- Bilan fonctionnel respiratoire :
 - Spirométrie, test de diffusion du monoxyde de carbone, gaz du sang en air ambiant

Toute réponse doit être confirmée à 4 semaines.

10.5.3. Bilan de suivi après la fin du traitement

Il comprend :

- Tous les mois pendant 3 mois :
 - Examen clinique
 - Evaluation des toxicités éventuelles du traitement

- Pendant 3 ans :

Tous les 3 mois : examen clinique, radiographie pulmonaire face et profil

Tous les 6 mois : scanner thoracique, échographie abdominale et/ou scanner abdominal, scanner ou IRM cérébral, spirométrie, test de diffusion du monoxyde de carbone, gaz du sang en air ambiant

10.6. Critères d'arrêt du traitement

L'arrêt de la thérapeutique peut être décidé par un médecin investigateur en charge du patient dans les circonstances suivantes :

- Toxicité prévue par le protocole ou jugée inacceptable
- Progression documentée de la maladie
- Traitement réalisé en totalité
- Refus du patient de poursuivre l'essai (sortie du patient de l'étude)

En cas d'arrêt du traitement, un bilan est réalisé. Il comprend un bilan radiologique :

- Radiographie pulmonaire face et profil
- Scanner thoracique
- Echographie abdominale et/ou scanner abdominal (ce dernier est systématique en cas d'anomalie échographique)
- Scanner ou IRM cérébral
- Scintigraphie osseuse et/ou clichés osseux

En cas de progression tumorale, aucun nouveau traitement anti-tumoral n'est débuté avant documentation de celle-ci.

10.7. Contraintes liées à la recherche et indemnisation éventuelle des patients

La Participation simultanée du patient à un autre essai de recherche clinique est interdite.

Les patients inclus dans la recherche ne pourront participer à aucun autre essai interventionnel au cours des 3 mois suivant l'inclusion.

Leur participation à un essai non-interventionnel peut être envisageable après avis du comité de pilotage de l'étude.

Aucune indemnisation pour la participation des patients à cette étude n'est prévue.

11. GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES

11.1. Définitions

Un événement indésirable (article R.1123-39 du code de la santé publique) est une manifestation nocive quelle qu'elle soit survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Un événement indésirable grave (EIG) (article R.1123-39 du code de la santé publique) est un événement indésirable quel qu'il soit qui :

- entraîne la mort,
- met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,
- provoque une incapacité ou un handicap important ou durable,
- ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale,

et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

Un effet indésirable inattendu (article R.1123-39 du code de la santé publique) est un effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans les dossiers de demande d'avis au CPP et de demande d'autorisation à l'autorité compétente.

Un fait nouveau (arrêté du 24 mai 2006) est une nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfiques et des risques de la recherche, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications des documents relatifs à la recherche, de la conduite de la recherche ainsi que, le cas échéant, dans l'utilisation du produit.

11.2. Description des événement indésirable grave attendus

11.2.1. Cisplatine (Annexe 15)

Le cisplatine est un antinéoplasique dérivé du platine. Il est indiqué dans le traitement du cancer broncho-pulmonaire où il est utilisé en polychimiothérapie, en association avec d'autres médicaments antinéoplasiques.

Le cisplatine peut entraîner les effets secondaires suivants :

- néphropathie (nécrose tubulaire aiguë, insuffisance rénale chronique)
- troubles hydroélectrolytiques (hypomagnésémie, hypokaliémie, hypocalcémie, hyperuricémie)

- leucopénie (dose-dépendante, doses cumulatives), thrombopénie (dose-dépendante, doses cumulatives), anémie
- nausées et vomissements (fréquents, dose-dépendante)
- neuropathie périphérique (dose-dépendante, doses cumulatives)
- hypoacousie
- anorexie (fréquente, dose-dépendante)
- convulsions (rare), cécité (rare), aguesie, réaction anaphylactique, oedème de la face, dyspnée, tachycardie, hypotension artérielle, augmentation des transaminases (rare)
- réactions allergiques (rare)

11.2.2. Vinorelbine (Annexe 16)

La vinorelbine est un cytotoxique antinéoplasique de la famille des vinca-alcaloïdes.

La vinorelbine peut entraîner les effets secondaires suivants :

- hématopoïétiques : neutropénie (toxicité limitante), anémie, thrombocytopénie
- digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, stomatite, oesophagite
- neurologiques : abolition des réflexes ostéotendineux, troubles neuromoteurs, constipation d'origine neurologique (un épisode d'iléus paralytique à issue fatale a été rapporté)
- alopecie (généralement d'intensité légère)
- autres : fatigue, fièvre, arthralgies (en particulier douleurs de la mâchoire), myalgies, douleur (en particulier au site de la tumeur)

La survenue des effets secondaires suivants (observés avec l'administration intraveineuse) ne peut être exclue en cas d'utilisation de la vinorelbine orale comme des autres vinca-alcaloïdes :

- cardiovasculaires : rares cas de cardiopathie ischémique (angor, infarctus du myocarde et/ou modifications transitoires de l'électrocardiogramme)
- hépatiques : élévations transitoires des enzymes hépatiques, sans symptomatologie clinique
- respiratoires : dyspnée, bronchospasme, rares cas de pneumopathie interstitielle
- cutanés : réactions cutanées généralisées (rare).

11.2.3. Radiothérapie

Les toxicités graves attendues de la radio-chimiothérapie sont :

- l'œsophagite au cours et au décours immédiat de l'irradiation

- la pneumopathie radique après un intervalle libre de quelques semaines.

11.2.4. Traitements associés

Les sétrons sont des antagonistes de la sérotonine utilisés pour prévenir les nausées et vomissements aigus et retardés induits par la chimiothérapie et la radiothérapie.

L'aprépitant est un antagoniste sélectif à haute affinité pour les récepteurs de la substance P neurokinine 1 (NK1) humaine. Il est utilisé dans la prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement ou moyennement émétisante comprenant du cisplatine.

Les sétrons et l'aprépitant peuvent entraîner des effets indésirables qu'il est nécessaire de bien distinguer de ceux des molécules de chimiothérapie étudiées (Annexe 17 et 18).

11.2.5. Autres

La maladie et son évolution seront également considérées comme des événements indésirables attendus.

11.3. Conduite à tenir en cas d'événement indésirable ou de fait nouveau

L'investigateur doit notifier au promoteur, sans délai à partir du jour où il en a connaissance, tout événement indésirable grave ou tout fait nouveau, s'il survient :

- à partir de la date de signature du consentement,
- pendant toute la durée de suivi du patient prévue par la recherche.

TYPE D'ÉVÉNEMENT	MODALITÉS DE NOTIFICATION	DELAI DE NOTIFICATION AU PROMOTEUR
EI non grave	Dans le cahier d'observation	Pas de notification immédiate
EIG attendu	Formulaire de déclaration d'EIG initiale + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur
EIG inattendu	Formulaire de déclaration d'EIG initiale + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur
Fait nouveau	Formulaire de déclaration + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur

Nom du promoteur : CHU de Limoges

Tél : 05 55 05 86 16

Fax : 05 55 05 66 96

Tous ces événements devront être suivis jusqu'à la complète résolution. Un complément d'information (fiche de déclaration complémentaire) concernant l'évolution de l'événement, si

elle n'est pas mentionnée dans le premier rapport, sera envoyé au promoteur par l'investigateur.

11.4. Déclaration et enregistrement des EIG inattendus et des faits nouveaux

Le promoteur déclare sans délai les EIG inattendus et les faits nouveaux survenus au cours de la recherche :

- à l'Afssaps,
- au Comité de Protection des Personnes (CPP) compétent. Le comité s'assure, si nécessaire, que les sujets participant à la recherche ont été informés des effets indésirables et qu'ils confirment leur consentement.

Pour les recherches portant sur un médicament, le promoteur enregistre dans la base de données EudraVigilance tous les EIG inattendus.

12. ASPECTS STATISTIQUES

12.1. Calcul de la taille de l'étude

Il s'agit d'un essai ouvert qui cherche à évaluer la tolérance d'un traitement par cisplatine - vinorelbine orale hebdomadaire et radiothérapie concomitante chez le sujet âgé indépendant, avant le passage éventuel à un essai de phase III.

Dans les études précédemment citées, le taux de toxicité (hors nausées-vomissements, toxicité hématologique de grade 3 et asthénie de grade 3) était au maximum de l'ordre de 30%. Une diminution du taux de toxicité de 15% est considérée comme cliniquement pertinente.

Dans ce travail, un plan optimal de Simon à 2 étapes sera utilisé avec pour hypothèses statistiques de départ une proportion de tolérance P_0 à 70% et

P_1 à 85%, un risque alpha à 5% et un risque bêta à 20%.

Le nombre de patients à inclure lors de la 1^{ère} étape sera de 19 patients.

Le passage à la 2^{ème} étape se fera si à l'analyse intermédiaire la toxicité est $< 30\%$ ce qui correspond à interrompre l'étude si au moins 5 patients sur 19 ont une toxicité de grade ≥ 3 (hors nausées et vomissements) ou de grade 4 pour la toxicité hématologique et l'asthénie.

Le nombre de patients à inclure lors de la 2^{ème} étape sera de 40 patients.

Le passage à une phase III sera conseillé si la toxicité est $< 15\%$ ce qui correspond à rejeter notre traitement si au moins 13 patients sur 59 ont une toxicité de grade ≥ 3 (hors nausées et vomissements) ou de grade 4 pour la toxicité hématologique et l'asthénie.

Un total de 59 patients évaluables sera nécessaire. Toute sortie d'essai sera compensée par une nouvelle inclusion afin d'obtenir 59 patients évaluables.

12.2. Méthodes statistiques employées

L'analyse sera réalisée par l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique du CHU de Limoges.

L'analyse sera réalisée en intention de traiter.

On décrira les caractéristiques des patients à l'inclusion, l'administration et l'observance des traitements, les valeurs des paramètres de tolérance et d'efficacité, les données d'évaluation clinique et biologique.

Les données qualitatives seront décrites par leur fréquence, leur pourcentage et intervalle de confiance à 95%. Les données quantitatives seront décrites par leur moyenne et l'écart type ou médiane et intervalle interquartile.

Le nombre de données manquantes sera présenté.

L'analyse de la survie globale sera réalisée selon la méthode de Kaplan Meier, le calcul du temps de survie sera réalisé entre la date d'inclusion dans l'étude et la date de l'événement (décès) ou de la censure.

L'analyse de survie per protocole sera également réalisée en analyse complémentaire.

Les comparaisons de pourcentages seront réalisées par le test du Chi² de Pearson ou test exact de Fisher en fonction des effectifs théoriques. Les comparaisons de moyennes seront réalisées par test t de Student ou test de Mann Whitney. Le degré de significativité sera de 5% pour l'ensemble des analyses.

Deux temps d'analyses sont prévus :

Une analyse relative à l'objectif principal sera réalisée à court terme.

Celle-ci sera réalisée d'une part à l'issue de l'étape I (19 patients évaluable) visant à déterminer si l'étape II peut être réalisée. Et à l'issue de l'étape II (59 patients évaluable en tout).

Cette analyse à court terme permet donc de répondre à la question principale.

Une analyse relative aux objectifs secondaires, sera réalisée à moyen terme (à l'issue des 3 ans de suivi de tous les patients).

Etant donné que les analyses à court et moyen termes ne portent pas sur les mêmes objectifs et critères de jugement, aucune inflation du risque alpha n'est à prévoir.

13. SURVEILLANCE DE L'ETUDE

Un panel d'experts cliniciens se constituera régulièrement lors des réunions du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie, pour d'une part valider toutes les réponses objectives, et d'autre part statuer sur l'imputabilité des événements indésirables graves ou inattendus rapportés au cours de l'étude et sur les cas litigieux d'éligibilité et/ou d'évaluabilité. L'imputabilité est réalisée à la fois par l'investigateur et par l'unité de vigilance. En cas de litige, le cas le plus défavorable est retenu, c'est-à-dire l'imputabilité la plus forte au produit étudié ou à l'étude est déclarée à l'AFSSAPS et/ou à l'EMA.

Un comité indépendant de revue des données (composé d'un gériatre, d'un radiothérapeute et de deux pneumologues) assurera la surveillance éthique de l'essai et proposera les décisions d'arrêt aux investigateurs coordonnateurs en cas de nécessité liée aux résultats éventuels de l'analyse intermédiaire. L'investigateur coordonnateur transmettra cette information au promoteur.

14. DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

14.1. Accès aux données

Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur.

Les investigateurs mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche biomédicale, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

14.2. Données sources

Tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche est défini comme document source (dossier clinique du patient, examens biologiques et radiologiques originaux, carnet de rendez-vous,...).

14.3. Confidentialité des données

Conformément aux dispositions législatives en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données source prendront

toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche biomédicale ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Tout patient inclus recevra un code d'enregistrement constitué de 2 lettres et 4 chiffres. Les 2 lettres correspondent à la première lettre de son prénom suivie de la première lettre de son nom. Les 2 premiers chiffres correspondent au numéro du centre et les 2 derniers chiffres correspondent au numéro d'inclusion du patient dans l'étude.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

14.4. La gestion de la base données

Elle est assurée par la Sté Peter Holmes à Paris. Cette société réalise les déclarations réglementaires auprès de la CNIL pour toutes les bases de données de ces essais cliniques. Le promoteur, la DRC de Limoges assure le contrôle de cette déclaration ainsi que des données qui lui sont plus spécifiques.

15. CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE

15.1. Consignes pour le recueil des données

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

Les données erronées relevées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées, à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date et éventuellement d'une justification par l'investigateur ou la personne autorisée qui aura fait la correction.

Les cahiers d'observation seront disponibles en version informatisée sur ordinateur de poche (Palm). Les informations seront régulièrement transmises, par voie informatique, à la base de données gérée par la société Peter Holmes. Le monitoring sera effectué par les ARC indépendants du GFPC sur copie papier du cahier d'observation, laquelle sera gardée par l'investigateur. Les corrections apportées à la version papier du cahier d'observation seront contresignées par l'investigateur et reportées sur la version informatique.

15.2. Contrôle de qualité

Un attaché de recherche clinique mandaté par le promoteur visite de façon régulière chaque centre investigateur, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche. Lors de ces visites, les éléments suivants seront revus :

- consentement éclairé,
- respect du protocole de la recherche et des procédures qui y sont définies,
- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents source (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, etc,...).

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

15.3. Audit et inspection

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de la recherche.

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

16. CONSIDERATIONS ETHIQUES

Le promoteur et les investigateurs s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1^{er} mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains, Tokyo 2004).

La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, les investigateurs s'engagent à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes du Sud-Ouest et d'Outre Mer IV le 11/06/2009 et l'autorisation de l'Afssaps le 04/08/2009.

Le CHU de Limoges, promoteur de cette recherche, a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile auprès de la SHAM conformément aux dispositions de l'article L1121-10 du code de la santé publique.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé à la société Peter Holmes dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006. Le CHU de Limoges a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

Cette recherche est enregistrée dans la base européenne EudraCT sous le n° 2009-012413-21 conformément à l'art. L1121.15 du code de la santé publique.

Cette recherche est enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/> sous le n° NCT01029678.

AMENDEMENT AU PROTOCOLE

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les

modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au promoteur ; celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'Afssaps.

Les modifications non substantielles, c'est à dire celles n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit, sont communiquées au CPP à titre d'information.

Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les investigateurs qui participent à la recherche. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

17. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A L'ETUDE

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

- Par les médecins investigateurs :

- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche
 - Le protocole et les amendements éventuels au protocole
 - Les cahiers d'observation
 - Les dossiers source des participants ayant signé un consentement
 - Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
- pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche
 - L'exemplaire original des consentements éclairés signés des participants

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur pendant la durée réglementaire d'archivage.

- Par le promoteur :

- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche
 - Le protocole et les amendements éventuels au protocole
 - L'original des cahiers d'observation
 - Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
- pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche
 - Un exemplaire des consentements éclairés signés des participants

Tous ces documents sont sous la responsabilité du promoteur pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

18. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

18.1. Communications scientifiques

L'analyse des données fournies par les centres investigateurs est réalisée par l'Unité Fonctionnelle de recherche clinique et biostatistique du Centre Hospitalo-Universitaire de Limoges. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur, qui transmettra au Comité de Protection des Personnes et à l'autorité compétente.

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des patients dans la recherche, des méthodologistes, biostatisticiens et data managers ayant participé à la recherche, des membres du(des) comité(s) constitué(s) pour la recherche. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (Convention de Vancouver, février 2006).

18.2. Communication des résultats aux patients

Conformément à la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, les patients sont informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

18.3. Cession des données

Le recueil et la gestion des données sont assurés par l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique du CHU de Limoges. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le promoteur de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

19. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) Molinié F, Velten M, Remontet L, Bercelli P, et le réseau FRANCIM. Evolution de l'incidence du CBP en France (1978-2000). *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 127-34.
- 2) Levi F, La Vecchia C, Lucchini F, et al. Worldwide trends in cancer mortality in the elderly, 1955-1992. *Eur J Cancer* 1996 ; 32A : 652-72.
- 3) Bercelli P. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Poumon. Rapport du Réseau français des registres du cancer, Francim Hôpitaux de Lyon, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Inserm Institut de veille sanitaire, InVS. Août 2003 : 79-85.
- 4) Blanchon F, Grivaux M, Collon T, Zureik M, Barbieux H, Bénichou-Flurin M, Breton JL, Coëtmeur D, Delclaux B, Asselain B, Piquet J. Epidémiologie du cancer bronchique primitif pris en charge dans les centres hospitaliers généraux français. Etude KBP-2000-CPHG du Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux (CPHG). *Rev Mal Respir* 2002 ; 19 : 727-34.
- 5) Souquet PJ, Lombard-Bohas CH, Freyer G, Bombaron P, Gernière L, Bernard JP. Chimiothérapie des cancers bronchiques des sujets âgés. *Rev Mal Resp* 1996 ; 13 : 327-333.
- 6) Deppermann KM. Influence of age and comorbidities on the chemotherapeutic management of lung cancer. *Lung Cancer* 2001 ; 33 : S115-20.
- 7) Brechot JM, Lebeau B, Chastang C. Influence of age in efficiency and tolerance of chemotherapy in small cell lung cancer. *Proceedings of the ASCO 9* : A108, 1988.
- 8) Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The Oncologist* 2000 ; 5 : 224-37.
- 9) Dujon C, Azarian R, Azarian V, Petitpretz P. Cancer bronchique du sujet âgé : Performance Status et/ou indices gériatriques ? *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 307-18.
- 10) Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis T, McFadden E, Carbone P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982 ; 5 : 649-55.
- 11) Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of yhe illness in the aged. The index of ADL : a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963 ; 21 : 914-19.
- 12) Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969 ; 9 : 179-86.
- 13) Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional Assessment. *Clin Geriatr Med* 2002 ; 18 : 737-57.
- 14) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 ; 12 : 189-98.
- 15) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MasKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987 ; 40 : 373-83.
- 16) Dale DC. Poor prognosis in elderly patients with cancer : the role of bias and undertreatment. *J Support Oncol* 2003 Nov-Dec ; 1 (4 suppl 2) : 11-7.
- 17) CF. Mountain. Revisions in the International System for Staging Lung cancer. *Chest* 1997 ; 111 : 1710-17.
- 18) 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 ; 88 : 1210-5.

- 19) Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer : first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991 ; 83 : 417-23.
- 20) Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995 ; 311 : 899-909.
- 21) Hennequin C, Favaudon V, Balosso J, Marty M, Maylin C. Associations radio-chimiothérapies : de la biologie à la clinique. *Bull Cancer* 1994 ; 81 : 1005-13.
- 22) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2692-9.
- 23) Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, Komaki R, Lee J, Hauser S, Movsas B, Wasserman T, Sause W, Cox JD : Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresectable stage III nscl: RTOG 94-10. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 ; 22 (Abstr 2499).
- 24) Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Léna H, Vergnenègre A, Delhoume JY, Le Treut J, Silvani JA, Dansin E, Bozonnet MC, Daurès JP, Mornex F, Pérol M : Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint Étienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5910-7.
- 25) Aupérin A, Rolland E, Curran W, Furuse K, Fournel P, Belderlos J, Clamon G, Ulutin HC, Stewart L, Le Péchoux C : Concomitant radiochemotherapy (RT-CT) versus sequential RT-CT in locally advanced non small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs). *WCLC Seoul* 2007.
- 26) Touboul E, Deluen F. Nouvelles techniques applicables à la radiothérapie. In: Depierre A, Milleron B, editors. *Les cancers broncho-pulmonaires*. Paris: Masson ; 1999. p. 285-97.
- 27) Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide [see comments]. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 265-71.
- 28) Vokes EE, Herndon JE , Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, Atkins JN, Watson DM, Akerley W, Green MR, Cancer and Leukemia Group B. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1698-704.
- 29) Edelstein MP, Wolfe LA, Duch DS. Potentiation of radiation therapy by navelbine (Navelbine) in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1996 ; 23 : 41-7.
- 30) Masters GA, Haraf DJ, Hoffman PC, et al. Phase I study of navelbine, cisplatin, and concomitant thoracic radiation in the treatment of advanced chest malignancies. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2157-63.
- 30bis) Naito Y, Kubota K, Nihei K, Fujii T, Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Saijo N, Nishiwaki Y. Concurrent chemotherapy with cisplatin and navelbine for stage III non small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:617-22.
- 31) Hurria A, Kris MG. Management of lung cancer in older adults. *CA Cancer J Clin* 2003 ; 53 : 325-341.
- 32) Movsas B, Scott C, Sause W, Byhardt R, Komaki R, Cox J, Johnson D, Lawton C, Dar AR, Wasserman T, Roach M, Lee JS, Andras E. The benefit of treatment intensification is age and histology-dependent in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a quality-adjusted survival

analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) chemoradiation studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 45 : 1143-9.

- 33) Langer CJ, Hsu C, Curran W, Komaki R, Lee JS, Byhardt R, Sause W. Do elderly patients (pts) with locally advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) benefit from combined modality therapy? A secondary analysis of RTOG 94-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 51 : 20-1.
- 34) Pignon T, Gregor A, Schaake Koning C, Roussel A, Van Glabbeke M, Scalliet P. Age has no impact on acute and late toxicity of curative thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998 ; 46 : 239-48.
- 35) Semrau S, Bier A, Thierbach U, Virchow C, Ketterer P, Fietkau R. Concurrent radiochemotherapy with navelbine plus cisplatin or carboplatin in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) and an increased risk of treatment complications. Preliminary results. *Strahlenther Onkol* 2003 Dec ; 179(12) : 823-31.
- 36) Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Milisavljevic S, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J, Radosavljevic-Asic G. A phase II study of concurrent accelerated hyperfractionated radiotherapy and carboplatin/oral etoposide for elderly patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 44 : 343-8.
- 37) Semrau S, Bier A, Thierbach U, Virchow C, Ketterer P, Klautke G, Fietkau R. 6-year experience of concurrent radiochemotherapy with vinorelbine plus a platin compound in multimorbid or aged patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2007 Jan ; 183(1) : 30-5.
- 38) Semrau S, Klautke G, Virchow JC, Kundt G, Fietkau R. Impact of comorbidity and age on the outcome of patients with inoperable non-small-cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Respir Med* 2008 Feb ; 102(2) : 210-8.
- 39) Bonner JA, McGinnis WL, Stella PJ, Marschke RF Jr, Sloan JA, Shaw EG, Mailliard JA, Creagan ET, Ahuja RK, Johnson PA. The possible advantage of hyperfractionated thoracic radiotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung carcinoma: results of a North Central Cancer Treatment Group Phase III Study. *Cancer* 1998 Mar 15 ; 82(6) : 1037-48.
- 40) Shaake-Koning C, Van Den Bogaert W, Delesio O. Effect of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 524-30.
- 41) Depierre A, Chastang C, Quoix E, al. e. navelbine versus navelbine plus Cisplatin in advanced non small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1994 ; 5 : 37-42.
- 42) Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola V, Monnier A, et al. Randomized study of navelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus navelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 360-7.
- 43) Crawford J, O'Rourke M, Schiller JH, Spiridonidis CH, Yanovich S, Ozer H, Langleben A, Hutchins L, Koletsky A, Clamon G, Burman S, White R, Hohnaker J. Randomized trial of vinorelbine compared with fluorouracil plus leucovorin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996 Oct ; 14(10) : 2774-84.
- 44) Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent navelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Elderly Lung Cancer navelbine Italian Study. Oncologist* 2001 ; 6 Suppl 1 : 4-7.
- 45) Gralla R, Harper P, Johnson S, Delgado FM. navelbine (navelbine®) in the treatment of non-small cell lung cancer : studies with single-agent therapy and in combination with cisplatine. *Ann Oncol* 1999 ; 10 (suppl. 5) : S41-S45.

- 46) Bonnetterre J, Chevalier B, Focan C, Mauriac L, Piccart M. Phase I and pharmacokinetic study of weekly oral therapy with navelbine in patients with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2001 ; 12 : 1683-1691. Study report 9 PM 259 95 CA 102, 1999.
- 47) Blanchot G, De Micheaux S, Puozzo C. Pharmacokinetic study of intravenous and oral tritiated navelbine ($[^3\text{H}]$ -VRL) in patients with solid tumours. Institut de Recherche Pierre Fabre, Castres, France Internal report PM259 IN M109.
- 48) Freyer G, Delozier T, Lichinister M, Gedoin D, Bougnoux P et al. Phase II Study of Oral navelbine in First Line Advanced Breast Cancer Chemotherapy. *J Clin Oncol*, vol 21, N°1 (January 1), 2003: pp 35-40.
- 49) Nguyen L, Variol P, Puozzo C. Population pharmacokinetics of navelbine: analysis of data from phase II studies. Institut de Recherche Pierre Fabre, Castres, France Internal report PM259 CA M30.
- 50) Nguyen L, Variol P, Puozzo C. Population pharmacokinetics of navelbine: analysis of data from phase I studies. Institut de Recherche Pierre Fabre, Castres, France Internal report PM259 IN M163.
- 51) Marty M, Fumoleau P, Adenis A et al. Oral navelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumors. *Ann Oncol* 2001 ; 12 : 1643-1649.
- 52) Variol P, Puozzo C. Pharmacokinetic / pharmacodynamic relationships of navelbine: analysis of data from phase II studies. Institut de Recherche Pierre Fabre, Castres, France Internal report PM259 IN M164.
- 53) Liu G, Franssen E, Fitch MI et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997 vol 15, No 1, 110-115.
- 54) Senac I, Variol P, Danel P. Dose finding study of semainely oral navelbine in patients with advanced breast cancer. Study report 9 PM 259 94 CA 101, 1999.
- 55) Variol P, Senac I, Danel P, Puozzo C. Safety and pharmacokinetic intra-patient linearity study of navelbine administered by IV route. Study report 9 PM 259 92 IN 102, 1999.
- 56) Bugat R, Variol P, Roche H, Fumoleau P, Robinet, Senac I. The effects of food on the pharmacokinetic profile of oral navelbine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002 ; 50(4) : 285-290.
- 56bis) Krzakowski M, Provencio M, Utracka-Hutka B, Villa E, Codes M, Kuten A, Henke M, Lopez M, Bell D, Biti G, Merimsky O, Beorchia A, Riggi M, Caux NR, Pouget JC, Dubray B, David P. Oral navelbine and cisplatin as induction chemotherapy and concomitant chemo-radiotherapy in stage III non small cell lung cancer. Final Results of an international phase II trial. *J Thorac Oncol* 2008;3:994-1002.
- 57) Jassem J, Ramlau R, Karnicka-Mlodkowska H et al. A multicenter randomised phase II study of oral versus intravenous navelbine in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2001 ; 12 : 1375-1381.
- 58) Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus navelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer : a Southwest Oncology Group study [see comments]. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2459-65.
- 59) Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, Ramsey SD, Wozniak AJ, Weiss GR, Moore DF, Israel VK, Livingston RB, Gandara DR. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus navelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer : a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001 Jul 1 ; 19(13) :3210-8.
- 60) Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S, Matano E, Boni C, Marangolo M, Failla G, Altavilla G, Adamo V, Ceribelli A, Clerici M, Di Costanzo F, Frontini L, Tonato M; Italian Lung Cancer Project. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002 Nov 1 ; 20(21) : 4285-91.

- 61) Souquet PJ, Tan EH, Rodrigues Pereira J, Van Klaveren R, Price A, Gatzemeier U, Jaworski M, Burillon JP, Aubert D. GLOB-1 : a prospective randomised clinical phase III trial comparing navelbine - cisplatin with navelbine -ifosfamide-cisplatin in metastatic non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2002 Dec ; 13(12) : 1853-61. Erratum in: *Ann Oncol* 2003 Feb ; 14(2) : 347.
- 62) 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 navelbine 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.
- 63) Gebbia V, Galetta D, Riccardi F, Gridelli C, Durini E, Borsellino N, Gebbia N, Valdesi M, Caruso M, Valenza R, Pezzella G, Colucci G; Gruppo Oncologico Italia Meridionale. navelbine plus cisplatin versus cisplatin plus vindesine and mitomycin C in stage IIIIB-IV non-small cell lung carcinoma : a prospective randomized study. *Lung Cancer* 2002 Aug ; 37(2) : 179-87.
- 64) Martoni A, Marino A, Sperandi F, Giaquinta S, Di Fabio F, Melotti B, Guaraldi M, Palomba G, Preti P, Petralia A, Artioli F, Picece V, Farris A, Mantovani L. Multicentre randomised phase III study comparing the same dose and schedule of cisplatin plus the same schedule of navelbine or gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2005 Jan ; 41(1) : 81-92.
- 65) Gebbia V, Galetta D, Caruso M, Verderame F, Pezzella G, Valdesi M, Borsellino N, Pandolfo G, Durini E, Rinaldi M, Loizzi M, Gebbia N, Valenza R, Tirrito ML, Varvara F, Colucci G. Gemcitabine and cisplatin versus navelbine and cisplatin versus ifosfamide+gemcitabine followed by navelbine and cisplatin versus navelbine and cisplatin followed by ifosfamide and gemcitabine in stage IIIIB-IV non small cell lung carcinoma : a prospective randomized phase III trial of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *Lung Cancer* 2003 Feb ; 39(2) : 179-89.
- 66) Zatloukal P, Petruzalka L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, Kubik A, Krepela E, Fiala P, Pecan L. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and navelbine in locally advanced non-small cell lung cancer : a randomized study. *Lung Cancer* 2004 Oct ; 46(1) : 87-98.
- 67) Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J, Leopold KA, Perry MC, Miller AA, Green MR. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or navelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIIB non-small-cell lung cancer : cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002 Oct 15 ; 20(20) : 4191-8.
- 68) Kobayashi M, Matsui K, Hirashima T, Nitta T, Sasada S, Tada T, Minakuchi K, Furukawa M, Ogata Y, Kawase I. Phase I study of weekly cisplatin, navelbine, and concurrent thoracic radiation therapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2006 ; 11 : 314-9.
- 69) Hirose T, Mizutani Y, Ohmori T, Ishida H, Hosaka T, Ando K, Shirai T, Okuda K, Ohnishi T, Horichi N, Kubota H, Adachi M. The combination of cisplatin and navelbine with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced stage IIIA or IIIIB non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006 Sep ; 58(3) : 361-7.

20. ANNEXES

Annexe 1 : Liste des investigateurs

Annexe 2 : Note d'information et formulaire de consentement

Annexe 3 : Avis du CPP

Annexe 4 : Autorisation de l'AFSSAPS

Annexe 5 : Attestation d'assurance

Annexe 6 : Déclaration d'Helsinki

Annexe 7 : Schéma de l'étude

Annexe 8 : Classification TNM des cancers broncho-pulmonaires

Annexe 9 : Evaluation gériatrique

Annexe 10 : Calcul du Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)

Annexe 11 : Calcul de la clairance de la créatinine selon la formule
MDRD - 4 variables

Annexe 12 : Questionnaires de qualité de vie

Annexe 13 : Evaluation de la réponse tumorale selon les critères du
NCI

Annexe 14 : Cotations des effets secondaires selon l'échelle du
National Cancer Institute Common Terminology
Criteria Adverse Event (NCI-CTCAE) version 4.0

Annexe 15 : Formulaire de déclaration d'évènement indésirable grave

Annexe 16 : Résumé des Caractéristiques du Produit du Cisplatine

Annexe 17 : Résumé des Caractéristiques du Produit de la Vinorelbine



Annexe 1 : Liste des investigateurs

Equipe 00

A.VERGNENEGRE, F. BONNAUD, B. MELLONI, F. TOURAINE
Hôpital du Cluzeau
Service de Pathologie Respiratoire
51, Av. D. Larrey
87042 LIMOGES
Tel: 05 55 05 66 29
Fax: 05 55 05 68 15
Email : alain.vergnenegre@unilim.fr, melloni@unilim.fr

Equipe 01

F. BLANCHON - M. GRIVAUX – C. LOCHER
Hôpital Saint Faron
Service de Pneumologie
6-8, rue Saint Fiacre
BP 218
77108 MEAUX
Tel : 01 64 35 38 56
Fax : 01 64 33 91 70
Email : m-grivaux@ch-meaux.fr, f-blanchon@ch-meaux.fr,
Ch-locher@ch-meaux.fr

Equipe 02

L. PETIT- F. LEBARGY
CHR Maison Blanche
Département des Maladies Respiratoires et Allergiques
45, rue Cognacq Jay
51092 REIMS
Tel : 03 26 78 76 14
Fax : 03 26 05 87 06
Email : lpetit@chu-reims.fr, fleborgy@chu-reims.fr

Equipe 03

G. ROBINET - S. GOUVA –R.DESCOURT
Oncologie Thoracique
Institut de Cancérologie et d'Hématologie
CHU Morvan
29200 BREST
Tel: 02 98 22 34 28
Fax: 02 98 22 31 53
Email: gilles.robinet@chu-brest.fr; sylvie.gouva@chu-brest.fr;
renaud.descourt@chu-brest.fr

Equipe 04

P. THOMAS
Centre Hospitalier
Service de Pneumologie
1 Place Auguste MURET
05000 GAP
Tel: 04 92 40 61 26
Fax: 04 92 40 61 90
Email : pascal.thomas@chicas-gap.fr

Equipe 06

Ph. ASTOUL – L. GREILLIER – F. BARLESI – Anne FRATICELLI
Hôpital Sainte Marguerite
Département des Maladies Respiratoires
270, boulevard Sainte Marguerite
13009 MARSEILLE
Tel: 04 91 74 47 36
Fax: 04 91 75 11 31
Email: philippe.astoul@ap-hm.fr; Laurent.Greillier@mail.ap-hm.fr;
fabrice.barlesi@ap-hm.fr; anne.fraticelli@mail.ap-hm.fr

Equipe 07

H. LE CAER – JR BARRIERE
Service de Pneumologie
C.H. Route Montferrat
83300 DRAGUIGNAN
Tel: 04 94 60 51 12
Fax: 04 94 60 58 11
Email: herve.lecaer@ch-draguignan.fr

Equipe 08

P. FOURNEL
Département d'Oncologie Médicale
Institut de Cancérologie de la Loire
108 bis av. Albert Raimond - BP 60008
42 271 SAINT PRIEST EN JAREZ CEDEX
Tél : 04.77.91.70.36
Fax : 04.77.91.71.72
Email : pierre.fournel@icloire.fr

Equipe 09

P. BOMBARON
Service de Pneumologie
Centre Hospitalier de Mulhouse
BP 1370
68070 MULHOUSE CEDEX
Tel: 03 89 64 73 96
Fax : 03 89 64 73 77:
Email: bombaronp@ch-mulhouse.fr

Equipe 10

M. PEROL - D ARPIN – JC.GUERIN
Hôpital de la Croix Rousse
Service de Pneumologie
93, Grande Rue de la Croix Rousse
69317 LYON CEDEX 04
Tel : 04 72 07 17 28
Fax : 04 72 07 24 13
Email : maurice.perol@chu-lyon.fr, dominique.arpin@chu-lyon.fr

Equipe 11

L. FALCHERO- C.DUSSOPT-S.BLANDIN
Service de Pneumologie
Centre Hospitalier
69400 VILLEFRANCHE sur SAONE
Tel : 04 74 09 27 23
Fax: 04 74 07 27 20
Email: lfalchero@ch-villefranche.fr, cdussopt@ch-villefranche.fr;
sblandin@ch-villefranche.fr

Equipe 12

J. LE TREUT – R. POIRIER
Centre Hospitalier du Pays d'Aix, Service des Maladies Respiratoires,
Avenue des Tamaris
13616 AIX EN PROVENCE CEDEX 1
Tel : 04 42 33 50 67
Fax : 04 42 33 51 63
Email : jletreut@ch-aix.fr, rpoirier@ch-aix.fr

Equipe 13

J.M. CHAVAILLON- S. KAHLOUT
Service de Médecine 4, C.H.G. de la Fontonne

Equipe 14

H. BERARD
Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne



GROUPE FRANÇAIS DE PNEUMO-CANCEROLOGIE

GFPC 08-06- RACCOSA

Protocole Version N° 10



Quartier La Fontonne
06606 **ANTIBES** CEDEX
Tel : 04 92 91 77 27
Fax : 04 92 91 78 74
Email : jean-michel.chavailon@ch-antibes.fr; sana.kahlout@ch-antibes.fr

Service de Pathologie Respiratoire
BP 20 545, 83041 **TOULON**
Tél : 04 83 16 25 03
Fax : 04 83 16 21 03
Email : hberard@orange.fr

Equipe 15

JM. VERNEJOUX - J. CASTEIGT

Hôpital du Haut Lévêque
Avenue Magellan
33604 **PESSAC**
tél : 05 57 65 60 89
fax : 05 57 65 65 47
Email : jean-marc.vernejoux@chu-bordeaux.fr ;
julien.casteigt@chu-bordeaux.fr

Equipe 16

S. KASSEYET
Service de Pneumologie
Centre Hospitalier Général
207, avenue Julien Fabre
13300 **SALON DE PROVENCE**
Tél : 04 90 44 94 88
Fax : 04 90 44 91 67
Email : s.kasseyet@ch-salon.fr

Equipe 20

H. LENA - C. BELLEGUIC- R. CORRE -P DELAVAL

Hôpital Pontchailloux, Service de Pneumologie
Rue Henry Le Guilloux
35033 **RENNES**
Tel : 02 99 28 24 81
Fax : 02 99 28 24 80
Email : herve.lena@chu-rennes.fr ; chantal.belleguic@chu-rennes.fr ;
Philippe.delaval@chu-rennes.fr ; romain.corre@chu-rennes.fr

Equipe 22

~~**E. BOUCHAERT** - **J. CREQUIT**~~

~~Service de Pneumologie
Centre Hospitalier
Avenue Léon Blum,
60 021 **BEAUVAIS**
Tel: 03 44 11 22 23
Fax: 03 44 11 23 23
Email: Jacky.crequit@wanadoo.fr; e.bouchaert@ch-beauvais.fr~~

Equipe 23

S. HOMINAL-C.DECROISSETTE

Centre Hospitalier d'Annecy
Service de pneumologie
1, av. de Trésum
BP 2333
74011 **ANNECY**
Tel : 04-50-88-33-41
Fax : 04-50-88-31-59
Email: stephane.hominal@wanadoo.fr; Chantal.Decroisette@free.fr

Equipe 25

J.B. AULIAC
Centre Hospitalier F. Quesnay
Service de Pneumologie-Neurologie
2 Bd de Sully
78200 **MANTES LA JOLIE**
Tel : 01 34 97 40 70
Fax : 01 34 97 42 06
Email : j-b.auliac@ch-mantes-la-jolie.fr

Equipe 26

C. CHOUAID - M. BAUD

Service de Pneumologie
Hôpital St Antoine
184 rue du Fbg St Antoine
75571 **PARIS** Cedex 12
Tel. : 01 49 28 25 16
Fax : 01 49 28 22 83
Email : christos.chouaid@sat.ap-hop-paris.fr ;
mariette.baud@sat.aphp.fr

Equipe 30

S.CHOUABE
Service de Pneumologie,
Centre hospitalier
45 Avenue Manchester
08 000 **CHARLEVILLE MEZIERES**
Tél: 03 24 58 73 01
Fax: 03 24 58 70 63
Email: schouabe@ch-charleville-mezieres.fr

Equipe 31

Th. URBAN - N.BAIZE - Th. JEANFAIVRE - J. HUREAUX

Service de Pneumologie CHU d'Angers
4, rue Larrey
49033 **ANGERS** cedex 1
Tél : 02 41 35 58 44
Fax : 02 41 35 45 74
e-mail : thurban@chu-angers.fr; nabaize@chu-angers.fr ;
thieanfaivre@chu-angers.fr; johureau@chu-angers.fr

Equipe 33

I. MONNET - L. JABOT

Service de Pneumologie, CHI
40 Avenue de Verdun
94010 **CRETEIL**
Tél : 01 45 17 50 14
Fax : 01 45 17 50 35
Email : Isabelle.Monnet@chicreteil.fr; laurence.jabot@chicreteil.fr

Equipe 34

V. GRANGEON - L.VINCENT

Service de Pneumologie
CHG de Roanne
28, rue de Charlieu
42300 **ROANNE**
Tél : 04 77 44 30 64
Fax : 04 77 44 38 50
Email : valerie.grangeon@ch-roanne.fr; lionel.vincent@ch-roanne.fr

Equipe 38

G. OLIVIERO - P. ASSOULINE

Service de Pneumologie CHR
159 rue Président François Mitterrand
91160 **LONGJUMEAU** cedex 01
Tél : 01 64 54 31 81
Fax : 01 64 54 31 59
Email : gerard.oliviero@ch-longjumeau.fr ; pascal.assouline@ch-longjumeau.fr



GROUPE FRANÇAIS DE PNEUMO-CANCEROLOGIE

GFPC 08-06- RACCOSA

Protocole Version N° 10



Equipe 41

C. DUJON
Hôpital A. Mignot
Service de Pneumologie.
177, rue de Versailles
78157 LE CHESNAY Cedex
Tél : 01 39 63 88 88
Fax : 01 39 63 88 88 E. IGLESIAS 89
Email : CDujon@ch-versailles.fr

Equipe 42

E.IGLESIAS ; B. LEMAIRE ; J. MEUNIER
Service de Pneumologie
Hôpital d'Orléans
14, avenue de l'hôpital
45100 ORLEANS
02 38 47 45 57
Email: Esther.iglesias@chr-orleans.fr; bertrand.lemaire@chr-orleans.fr ;
jerome.meunier@chr-orleans.fr

Equipe 43

R. GERVAIS
Centre François Baclesse
3, Avenue du Général Harris
14 076 CAEN Cedex 05
Tel : 02.31.45.50.13
Fax : 02.31.45.50.35
Email : r.gervais@baclesse.f

Equipe 47

G.FRABOULET
CH René Dubos-Pontoise
Service d'Oncologie – Hématologie Clinique
6 Av. de l'Île-de-France
95301 CERGY PONTOISE Cedex
Tel : 01 30 75 42 82
Fax : 01 30 75 42 84
Mail : gislaine.fraboulet@ch-pontoise.fr

Equipe 49 :

N. POUREL
Institut Ste Catherine
1750 Chemin du Lavarin - BP 846
84082 AVIGNON cedex 2
Tél : 04 90 27 60 31
Fax : 04 90 27 60 29
E-mail : n.pourel@isc84.org

Equipe 52 :

P. RAY – Y. BEN NAOUM – E. COSTE
CHU Caremeau
Service de Pneumologie
Place du Pr Robert Debré
30029 NÎMES cedex
Tél : 04 66 68 32 21 - 06 86 73 05 79
Fax : 04 66 68 31 14
Email : patrice.ray@chu-nimes.fr ; estelle.coste@chu-nimes.fr
; yasmina.bennaoum@chu-nimes.fr

Equipe 54

S. BAYLE BLEUEZ - F. DUBOEUF
Service de Pneumologie et d'Oncologie Thoracique
Hôpital Nord
42 055 SAINT-ETIENNE Cedex
Tel : 04 77 82 83 14
Fax : 04 77 82 80 90
Mail : sophie.bayle@chu-st-etienne.fr ; frederique.duboeuf@chu-st-etienne.fr

Equipe 57 :

D.CASTERA
Centre Catalan d'Oncologie
80 Rue Pascal-Marie Agasse
66 000 PERPIGNAN
Tél : 04 68 55 74 96
Fax : 04 68 83 57 90
Email : daniel.castera@aliceadsl.fr

Equipe 62 :

G. KOUVIDIN-EPOU -A. PRUDHOMME - J.COURDEAU
CH de Bigorre Tarbes
Département de Pneumologie
Bd De Lattre de Tassigny BP 1330
65 013 TARBES Cedex 09
Tél : 05 62 51 53 89
Fax : 05 62 51 59 78
Email : eppou@free.fr ; jcourdeau@ch-tarbes-vic.fr ;
anneprudhomme@wanadoo.fr

Equipe 67 :

CHI Fréjus-Saint-Raphaël
Investigateur : Magalie ROA
240 avenue de Saint-Lambert, BP 110
83 608 FREJUS Cedex
Tel : 04 94 40 21 75
Email : roa-m@chi-frejus-saint-raphael.fr

Equipe 68 : CH Laennec-Creil

Investigateur : Jacky CREQUIT
Bd Laennec- BP 72
60 109 CREIL Cedex
Tel : 03 44 61 64 24
Email : Jacky.crequit@wanadoo.fr

Equipe 70

Investigateur : Isabelle MARTEL LAFAY
Centre Léon Bérard
Service de Radiothérapie
28 rue Laennec
69373 LYON CEDEX 08
Tel: 04 78 78 26 77
Email : martel@lyon.fnclcc.fr

Annexe 2 : Note d'information et formulaire de consentement

NOTE D'INFORMATION

RACCOSA

Version de la notice n° 03

Promoteur de la recherche : CHU de LIMOGES

Investigateur coordonnateur : Docteur Christèle LOCHER

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude conduite à des fins de recherche. Avant de vous décider à participer à cette étude, il est important que vous en compreniez les buts, bénéfices, risques et inconvénients possibles. Vous êtes libres de discuter de votre participation avec les membres de votre famille, un ami ou votre médecin traitant.

Vous souffrez d'un cancer du poumon non à petites cellules localisé au thorax qui ne peut pas être opéré. Le traitement de votre maladie repose sur une association de chimiothérapie et de radiothérapie administrées en même temps, c'est à dire de façon concomitante.

1. Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude est d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'administration concomitante d'une association de deux médicaments de chimiothérapie (cisplatine intraveineuse et vinorelbine orale) et de la radiothérapie chez des patients de votre âge.

2. Déroulement de l'étude

Le traitement comportera de la radiothérapie externe et de la chimiothérapie concomitante pendant 6 semaines et demi. La radiothérapie sera réalisée de façon quotidienne 5 jours/7 (du lundi au vendredi). Chaque séance durera environ 15 minutes. La chimiothérapie associera du cisplatine en perfusion et de la navelbine en gélule. Elle sera administrée de façon hebdomadaire en ambulatoire en hôpital de jour. La radiothérapie et la chimiothérapie débiteront le même jour.

La radiothérapie sera réalisée selon les recommandations en vigueur. Tous les paramètres concernant votre traitement par radiothérapie seront enregistrés et analysés selon des procédures standardisées.

3. Effets secondaires

La radiothérapie peut entraîner des effets secondaires tels que de la fatigue, une rougeur de la zone où sont administrés les rayons, une gêne pour avaler avec parfois des sensations de brûlure, une sensation de gêne respiratoire.

Les effets secondaires habituels de cette chimiothérapie peuvent comporter des nausées et vomissements, une baisse transitoire des globules blancs entraînant un risque accru d'infection, une chute temporaire des cheveux, une fatigue, des sensations de fourmillements dans les pieds et les mains, des bourdonnements d'oreille, une diminution de l'acuité auditive, une dégradation de la fonction rénale, de la diarrhée.

Des médicaments vous seront systématiquement administrés pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements. Une hydratation par perfusion sera réalisée pendant la chimiothérapie pour protéger vos reins. Des conseils concernant votre alimentation vous seront donnés ainsi qu'un traitement pour éviter les difficultés à avaler et les sensations de brûlures. En cas de survenue, elles seront traitées par des mesures adaptées.

4. Surveillance du traitement

Votre traitement et ses éventuels effets secondaires justifient une surveillance régulière clinique et biologique réalisée par votre médecin. Une prise de sang sera faite toutes les semaines comme cela est habituellement réalisé au cours de la surveillance de toute chimiothérapie.

L'efficacité du traitement sera évaluée 4 semaines après sa fin avec principalement un scanner corps entier et un examen du souffle afin de surveiller une éventuelle toxicité pulmonaire du traitement. Vous bénéficierez ensuite d'un suivi comportant principalement un scanner corps entier et un examen du souffle tous les 6 mois pendant 3 ans. Vous serez suivi dans le cadre de l'étude pendant 3 ans.

5. Contraintes liées à la recherche

Vous devez être affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficier d'un régime d'assurance maladie.

Si vous acceptez de participer à cette recherche, vous ne pourrez pas participer simultanément à une autre recherche interventionnel.

Vous ne pourrez également pas participer à une autre recherche interventionnel au cours des 3 mois suivant l'inclusion.

6. Responsabilités, droits du patient et confidentialité

- Autorisation pour le protocole

Cet essai se déroulera selon la législation en vigueur (loi n°2004-806 du 9 août 2004), ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1^{er} mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains, Tokyo 2004).

Cette étude promue par le Centre Hospitalo-Universitaire de Limoges, a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes en date du Une assurance civile spécifique a été souscrite par le promoteur de l'étude.

- Confidentialité

Votre dossier médical reste confidentiel. Les résultats de cet essai pourront être publiés à des fins scientifiques, mais en aucun cas votre identité ne sera révélée. Le fichier informatique utilisé pour stocker et analyser les données de cette recherche biomédicale fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés) conformément à la loi " Informatique et Libertés " du 6 janvier 1978, modifiée par la loi n°94-548 du 1er juillet 1994.

- Vos droits

Votre participation à cette étude est totalement volontaire : vous êtes libre d'accepter ou de refuser le traitement qui vous est proposé. Vous disposez d'un délai de réflexion de 7 jours avant de donner votre réponse quant à la participation à cette étude. Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis au cours de l'étude et de retirer votre consentement à tout moment sans aucun préjudice pour



la prise en charge de votre maladie. Si vous décidez de ne pas participer à cet essai, votre médecin envisagera avec vous un autre traitement adapté à votre cas. De même, votre médecin garde la possibilité d'interrompre le traitement s'il juge que cela est dans votre intérêt.

Lors des différentes visites prévues dans le cadre de cette étude, vous pourrez être accompagné(e) d'une personne de confiance de votre choix.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

RACCOSA

Version du formulaire : n° 02

Promoteur de la recherche : CHU de Limoges

Investigateur coordonnateur : Docteur Christèle LOCHER

Je soussigné(e) (nom, prénom) certifie avoir lu et compris la note d'information qui m'a été remise.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Pr/Dr (nom, prénom) qui m'a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liées à ma participation à cette recherche.

Je connais la possibilité qui m'est réservée d'interrompre ma participation à cette recherche à tout moment sans avoir à justifier ma décision et je ferai mon possible pour en informer le médecin qui me suit dans la recherche. Cela ne remettra naturellement pas en cause la qualité des soins ultérieurs.

J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales.

J'ai pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes du Sud-Ouest et d'Outre Mer IV le 11/06/2009 et l'autorisation de l'Afssaps le 04/08/2009 et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le promoteur de la recherche, le CHU de Limoges, a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société la SHAM.

J'accepte que seules les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte.

J'ai bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose d'un droit d'accès et de rectification. Je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité.

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à mon égard. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués directement, si je le souhaite, conformément à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, j'accepte librement et volontairement :

- de participer à la recherche nom de la recherche RACCOSA oui non

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au médecin qui m'a proposé de participer à cette recherche, n° téléphone :

Fait à le

Signature du patient/sujet :

Fait à le

Signature du médecin :

Annexe 3 : Avis du CPP

**COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
DU SUD-OUEST ET OUTRE-MER IV**
Hôpital Jean Rebeyrol – Avenue du Buisson – 87042 LIMOGES CEDEX
☎ : 05.55.05.65.40 - ☎ : 05.55.01.50.88 - ✉ : cppsoom4@neuf.fr

A Limoges, le 12 juin 2009

Réf. du présent avis ou délibération sous le N°: **CPP09-009 / 2009-0012413-21**

Le Comité a été saisi le **19 mai 2009** d'une demande d'avis pour un projet de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain intitulé :

Etude de phase II évaluant un traitement par cisplatine et vinorelbine orale administrés de façon hebdomadaire et radiothérapie concomitante chez le sujet âgé indépendant atteint de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localisé non opérable - RACCOSA

dont le promoteur est CHU de Limoges 2 avenue Martin Luther King 87042 LIMOGES CEDEX	dont le coordonnateur est Docteur Chrystèle LOCHER Service de Pneumologie CH de Meaux 6-8 rue Saint Fiacre 77100 MEAUX
--	--

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 11 juin 2009.

Ont participé à la délibération

1^{er} collège Monsieur Bedane (cat.1), Monsieur Druet-Cabanac (cat.1), Madame Malard-Gasnier (cat.3), Monsieur Buffière (cat.4)	2^{ème} collège Monsieur Malauzat (cat.5), Madame Guette-Marty (cat.6), Madame Desfarges-Lacroix (cat.8), Madame Blanquet (cat.9), Monsieur Menier (cat.9)
--	--

Ont assisté à titre de suppléants sans participation au vote

1^{er} collège	2^{ème} collège Monsieur Espigat (cat.5), Madame Doyen (cat.9)
-------------------------------	--

Rédactrice : Madame Courivaud, secrétaire du Comité

Après avoir étudié les documents suivants :

Formulaire de demande d'avis daté du 18 mai 2009	Document additionnel daté du 18 mai 2009
Protocole : version 4 datée du 14 mai 2009	Résumé : version 4 datée du 14 mai 2009
Note d'information : version 01 datée du 14 mai 2009	Consentement : version 01 datée du 14 mai 2009
Liste Investigateurs datée du 14 mai 2009	
Attestation d'assurance datée du 20 avril 2009	

Le Comité a entendu un rapporteur dans chaque collège, délibéré et fait de votre dossier l'analyse suivante :

1 Les objectifs

Sont définis et argumentés dans votre recherche.

2 La méthodologie

Est adaptée et n'appelle que quelques remarques mineures qui sont listées dans un document indépendant annexé à cet avis.

3 L'évaluation du bénéfice / risque

- 3.1 Le bénéfice individuel apparaît à priori comme mineur à significatif avec un risque prévisible certes fréquent mais malheureusement habituel dans la pathologie étudiée.
- 3.2 Le bénéfice collectif apparaît à priori comme significatif avec un risque prévisible certes fréquent mais malheureusement habituel dans la pathologie étudiée
- 3.3 L'évaluation du bénéfice / risque est favorable.

4 La notice d'information nécessite d'intégrer la totalité des obligations prévues par les textes réglementaires. Dans le document d'information remis au participant, il vous est demandé

- 4.1 De mentionner éventuellement l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche et/ou de la période d'exclusion
- 4.2 De signaler l'obligation d'être affilié à ou de bénéficier d'un régime d'assurance maladie

5 Le document de recueil de consentement ne nécessite pas de réécriture intégrant la totalité des obligations prévues par les textes réglementaires.

Conformément à l'article R. 1123-28 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

En conséquence, le Comité de Protection des Personnes du Sud-Ouest et Outre-Mer IV émet un

Avis favorable

Le Président du Comité,
Docteur Dominique MALAUZAT



**COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
DU SUD-OUEST ET OUTRE-MER 4**

Hôpital J.Rebeyrol – avenue du Buisson - 87042 LIMOGES CEDEX

☎ : 05.55.05.65.40 - ☎ : 05.55.01.50.88 - ✉ : cpps00m4@neuf.fr

A Limoges, le 11 septembre 2009

Réf. du présent avis ou délibération sous le N° : **CPP-AC09-029**

Le Comité a été saisi le 4/09/2009
d'une demande d'avis pour un projet de recherche intitulé

Avis complémentaire n° 1 au dossier **CPP09-009/2009-012413-21 - RACCOSA**
Etude de phase II évaluant un traitement par cisplatine et vinorelbine orale administrés de façon hebdomadaire et radiothérapie concomitante chez le sujet âgé indépendant atteint de cancer broncho pulmonaire non à petites cellules localisé non opérable
concernant Une modification de la notice d'information suite aux demandes de l'AFSSAPS

dont le promoteur est
CHU de Limoges
2 avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES CEDEX

dont le coordonnateur est
Docteur Chrystèle LOCHER
Service de Pneumologie
CH de Meaux
6-8 rue Saint Fiacre
77100 MEAUX

Les membres du Comité ont examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 10 septembre 2009

Ont participé à la délibération :

1 ^{er} collège	2 ^{ème} collège
Madame Lartigue (cat.1), Monsieur Druet-Cabanac (cat.1), Madame Marie-Daragon (cat.3), Monsieur Buffière (cat.4)	Monsieur Malauzat (cat.5), Mademoiselle Gatheron (cat.6), Madame Blanquet (cat.9), Monsieur Menier (cat.9)

Ont assisté à titre de suppléants sans participation au vote

1 ^{er} collège	2 ^{ème} collège
Madame Malard-Gasnier (cat.3)	Monsieur Espigat (cat.5), Madame Guette-Marty (cat.6), Madame Doyen (cat.9)

Rédactrice : Madame Courivaud, secrétaire du Comité

Le Comité a adopté la délibération suivante:

Avis Favorable

Numéro et date de la version ayant reçu l'avis :

- courrier daté du 4 septembre 2009
- notice d'information n°3 daté du 4/09/2009


Le Président du Comité,
Docteur Dominique MALAUZAT

Annexe 4 : Autorisation de l'AFSSAPS



AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN

Nombre de pages : 1
(incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 04 AOUT 2009

Identifiants de l'essai clinique			
Titre	Etude de phase II évaluant un traitement par cisplatine et vinorelbine orale administrés de façon hebdomadaire et radiothérapie concomitante chez le sujet âgé indépendant atteint de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localisé non opérable.		
Promoteur	CHU Limoges	Réf. CPP	Non disponible
Réf. Promoteur	I08011 (RACCOSA)	N° EudraCT	2009-012413-21
		Réf. Afssaps	A90646-41
Expéditeur	Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)		
AFSSAPS / DEMEB / Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier	Marie SENGELEN CHU Limoges 05 55 05 86 16		
Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé	Fax 05 55 05 66 96		
Dossier suivi par : Carine CONDY Tél : 33 (0) 1 55 87 36 41 / Fax : 33 (0) 1 55 87 36 42			
CPP destinataire en copie	Sud-Ouest et Outre Mer IV (Limoges)	Fax	05.55.01.50.88
		Code	11

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, L. 1123-12 et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique adressé à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) ;
Vu les compléments versés par le promoteur en dates des 27 juillet et 03 août 2009 et notamment le protocole de l'essai cité en objet modifié (version 7 datée du 03 août 2009), suite à la demande de l'Afssaps ;
Vu l'engagement du promoteur reçu par courriel le 27 juillet 2009 visant à :
- transmettre à l'Afssaps, dès que disponibles, les résultats de l'analyse intermédiaire prévue par le protocole de cet essai des données de tolérance portant sur les 19 premiers patients inclus (étape 1), la synthèse de ses données, ainsi que votre argumentaire justifiant la poursuite de l'essai au regard de la sécurité des patients ;
- ne poursuivre les inclusions dans la seconde étape de cet essai (étape II) qu'après transmission des données sus-citées et avis favorable de l'Afssaps.

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet. Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente décision. Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai de 12 mois à compter de la date de la présente décision.

Décreté par le Directeur Général et par délégation
Dr Philippe VELLA
Chef de l'unité essais cliniques médicaments
et hors produits de santé

04 AOUT 2009

Pour toute demande d'informations complémentaires concernant cette autorisation, je vous recommande de solliciter un rendez-vous téléphonique en adressant à cet effet un courriel uniquement sur la boîte **contact.suivi-ec@afssaps.sante.fr**.
Je vous demande alors de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes : **AEC/XXXXX-YY**.

Par ailleurs, afin d'optimiser la gestion des dossiers de modifications substantielles (MS) que vous pourriez être amené(e) à déposer pour l'essai sus-cité, je vous recommande de les transmettre par courriel adressé uniquement sur la boîte **ams@afssaps.sante.fr**. Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'Afssaps pour information : **MSI / XXXXX-YY**
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : **MSA / XXXXX-YY**

Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé au : 33 (0) 1 55 87 36 41.

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier.
Merci.

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.



Envoi par Télécopie

Nombre de pages : 1

(incluant la page de garde)

Date : 04 AOUT 2009

Identifiants de l'essai clinique			
Titre	Etude de phase II évaluant un traitement par cisplatine et vinorelbine orale administrés de façon hebdomadaire et radiothérapie concomitante chez le sujet âgé indépendant atteint de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localisé non opérable.		
Promoteur	CHU Limoges	Ref. CPP	Non disponible
Ref. Promoteur	I08011 (RACCOSA)	N° EudraCT	2009-012413-21
		Ref. Afssaps	A90646-41
Expéditeur	Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)		
AFSSAPS / DEMEB / Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier	Marie SENGELEN		
Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé.	CHU Limoges		
Dossier suivi par : Carine CONDY	05 55 05 86 16		
Tél : 33 (0) 1 55 87 36 41 / Fax : 33 (0) 1 55 87 36 42	Fax	05 55 05 66 96	

L'autorisation d'essai concernant l'essai ci-dessus référencé vous a été adressée ce jour.

A titre de remarque, concernant l'information des patients dont l'évaluation relève de la compétence des CPP, j'attire de nouveau votre attention sur le fait qu'il serait opportun de faire en sorte que les patients inclus dans cet essai soient informés des mesures thérapeutiques éventuellement nécessaires en cas de survenue d'oesophagite sévère, à savoir réhydratation parentérale, voire nutrition entérale ou parentérale.»

Pour le Directeur Général et par délégation
Dr Philippe VELLA
Chef de l'unité essais cliniques médicaments
et hors produits de santé

04 AOUT 2009

Annexe 5 : Attestation d'assurance



ATTESTATION D'ASSURANCE

RESPONSABILITE CIVILE
PROMOTEUR DE RECHERCHES BIOMEDICALES

(Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 et textes d'application subséquents)

LA SOCIETE HOSPITALIERE D'ASSURANCES MUTUELLES
18, rue Edouard Rochet - 69372 LYON CEDEX 08

atteste que le CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DUPUYTREN
2, avenue Martin-Luther-King - 87042 LIMOGES CEDEX

a souscrit sous le n° 124696 un contrat d'assurance de la Responsabilité Civile Promoteur de Recherche Biomédicale conforme aux dispositions du décret 2006-477 du 26 avril 2006, afin de couvrir les obligations mises à sa charge en application de l'article L.1121-10 du Code de la Santé Publique.

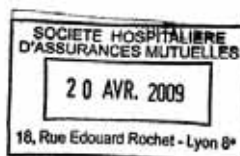
"Etude de phase II évaluant un traitement par cisplatine et vinorelbine orale administrés de façon hebdomadaire et radiothérapie concomitante chez le sujet âgé indépendant atteint de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localisé non opérable - GFPC 08-06 / Raccosa." (DR LOCHER)

La garantie prend effet au plus tôt le 20 avril 2009, et est automatiquement acquise en cas notamment de modifications affectant le nombre de sujets ou la durée de la recherche.

La présente attestation ne constitue toutefois qu'une présomption d'assurance à la charge de la Société avant validation par les autorités compétentes.

Fait à LYON, le 20 avril 2009

Alain JUTTET
Service PRODUCTION



Annexe 6 : Déclaration d'Helsinki

Recommandations destinées à guider les médecins dans les recherches biomédicales

Adoptée par la 18^{ème} Assemblée Médicale Mondiale d'Helsinki (Finlande) juin 1964 - amendée par la 29^{ème} Assemblée Médicale Mondiale de Tokyo (Japon) - octobre 1975 - par la 35^{ème} Assemblée Médicale Mondiale de Venise (Italie) octobre 1983 - par la 41^{ème} Assemblée Médicale Mondiale de Hong Kong septembre 1989 - à Tokyo en 2004.

Introduction

La mission du médecin est de veiller à la santé de l'être humain. Il (elle) exerce cette mission dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.

Le Serment de Genève oblige le médecin dans les termes suivants : "la santé de mon patient sera mon premier souci" et le Code International d'Éthique Médicale stipule que le médecin devra agir uniquement dans l'intérêt de son patient lorsqu'il lui procure des soins qui peuvent avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique ou mentale. L'objet de recherche biomédicale sur des sujets humains doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et prophylactique et la compréhension de l'étiologie et de la pathogenèse.

Dans la pratique médicale courante, toute méthode diagnostique, thérapeutique ou prophylactique comporte des risques : ceci s'applique spécialement à la recherche biomédicale. Le progrès de la médecine est fondé sur la recherche qui, en définitive, doit s'appuyer sur l'expérimentation portant sur l'homme.

Il convient, dans le domaine de la recherche biomédicale, d'établir une distinction fondamentale entre, d'une part, une recherche dont l'objet essentiel est purement scientifique et sans finalité diagnostique ou thérapeutique directe à l'égard du patient, et d'autre part, une recherche dont l'objet essentiel est purement scientifique et sans finalité diagnostique ou thérapeutique directe à l'égard du patient.

Des précautions spéciales doivent être prises dans la conduite de recherches pouvant porter atteinte à l'environnement. Le bien-être des animaux employés au cours des recherches doit être protégé.

Comme il s'est avéré indispensable pour le progrès de la science et pour le bien de l'Humanité souffrante d'appliquer les résultats des expériences de laboratoire à l'homme, l'Association Médicale Mondiale a rédigé les recommandations qui suivent en vue de servir de guide à tout médecin procédant à des recherches biomédicales. Ces recommandations devront être revues périodiquement dans l'avenir. Il est souligné que ces règles ont été rédigées seulement pour éclairer la conscience des médecins du monde entier. Ceux-ci ne sont pas exemptés de leur responsabilité pénale, civile et déontologique à l'égard des lois et règles internes de leur propre pays.

I - Principes de base

1. La recherche biomédicale portant sur des êtres humains doit être conforme aux principes scientifiques généralement reconnus et doit être basée sur une expérimentation réalisée en laboratoire et sur l'animal, exécutée de manière adéquate ainsi que sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique.
2. Le projet et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation portant sur l'être humain doivent être clairement définis dans un protocole expérimental qui doit être soumis pour examen, commentaire et conseil à un comité désigné spécialement à cet effet, indépendant du chercheur et du sponsor, à condition que la création de ce comité indépendant soit conforme aux lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches expérimentales.
3. L'expérience sur l'être humain doit être menée par des personnes scientifiques qualifiées et sous la surveillance d'un clinicien compétent. La responsabilité à l'égard du sujet de l'expérimentation doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et ne peut jamais incomber au sujet lui-même, même s'il a donné son consentement.
4. L'expérience ne peut être tentée légitimement que si l'importance du but visé est en rapport avec le risque encouru par le sujet.
5. Avant d'entreprendre une expérience, il faut évaluer soigneusement les risques et les avantages prévisibles pour le sujet ou pour d'autres. Les intérêts du sujet doivent toujours passer avant ceux de la science ou de la société.
6. Le droit du sujet à sauvegarder son intégrité et sa vie privée doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour réduire les répercussions de l'étude sur l'intégrité physique et mentale du sujet, ou sur sa personnalité.
7. Un médecin ne doit entreprendre un projet de recherche que s'il estime être en mesure d'en prévoir les risques potentiels. Un médecin doit arrêter l'expérience si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés.
8. Lors de la publication des résultats de la recherche, le médecin doit veiller à ce qu'il ne soit pas porté atteinte à l'exactitude des résultats. Des rapports sur une expérimentation non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne devront pas être publiés.
9. Lors de toute recherche sur l'homme, le sujet éventuel sera informé de manière adéquate des objectifs, méthodes, bénéfices escomptés ainsi que des risques potentiels de l'étude et des désagréments qui pourraient en résulter pour lui. Il (elle) devra être

informé(e) qu'il (elle) a le privilège de ne pas participer à l'expérience et qu'il (elle) est libre de revenir sur son consentement à tout moment. Le médecin devra obtenir le consentement libre et éclairé du sujet, de préférence par écrit.

10. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé du sujet au projet de recherche, le médecin devra prendre des précautions particulières si le sujet se trouve vis à vis de lui dans une situation de dépendance ou doit donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, il serait préférable que le consentement soit sollicité par un médecin non engagé dans l'expérience en cause et qui soit complètement étranger à la relation médecin-sujet.

11. En cas d'incapacité légale et notamment s'il s'agit d'un mineur, le consentement devra être sollicité auprès du représentant légal, compte tenu des législations nationales. Au cas où une incapacité physique ou mentale rend impossible l'obtention d'un consentement éclairé, l'autorisation des proches parents responsables remplace, sous la même réserve, celle du sujet. Lorsque l'enfant mineur est capable de donner son consentement, celui-ci devra être obtenu en plus du consentement de ses responsables légaux.

12. Le protocole de la recherche devra toujours contenir une déclaration sur les considérations éthiques dans cette recherche et devra indiquer que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

II - Recherche médicale associée aux soins médicaux (Recherche clinique)

1. Lors du traitement du malade, le médecin doit être libre de recourir à une nouvelle méthode diagnostique ou thérapeutique, s'il juge que celle-ci offre un espoir de sauver la vie, rétablir la santé ou soulager les souffrances du malade.

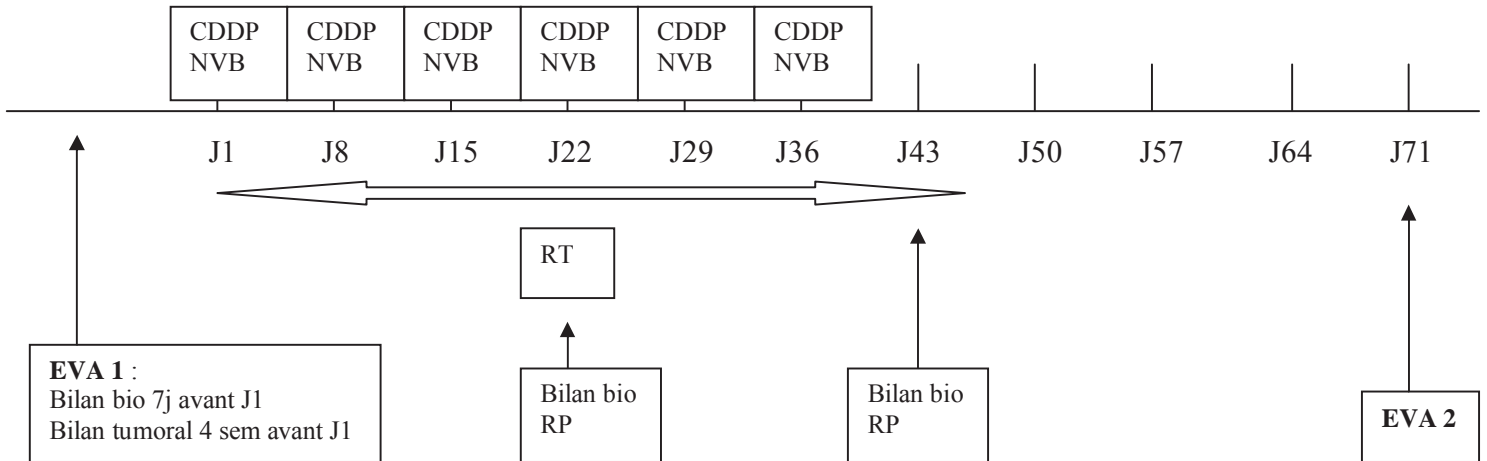
2. Le médecin devra peser les avantages, les risques et inconvénients potentiels d'une nouvelle méthode par rapport aux meilleures méthodes diagnostiques et thérapeutiques en usage.

3. Lors de toute étude clinique avec ou sans groupe témoin, le malade devra bénéficier des meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutiques disponibles.

4. Le refus du patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations existant entre le médecin et ce patient.

5. Si le médecin estime qu'il est essentiel de ne pas demander le consentement éclairé du sujet, les raisons spécifiques de cette proposition devront être contenues dans le protocole de l'expérimentation envisagée transmis préalablement au comité indépendant, selon la procédure prévue au I-2 ci-dessus.

Annexe 7 : Schéma de l'étude



CDDP : Cisplatine 30 mg/m²/semaine

NVB : Vinorelbine (Vinorelbine®) orale 30 mg/m²/semaine

RT : Radiothérapie 66 Gy, 33 fractions, 6 semaines et demie

Annexe 8 : Classification TNM des cancers broncho-pulmonaires

D'après Mountain CF Chest 117 : 1710-1717, 1997.

T : Tumeurs primitives

Tx : tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires, mais non visibles aux examens radiographiques et endoscopiques.

T1S : carcinome in situ.

T1 : tumeur de 3 cms au moins dans sa plus grande dimension, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, ou tumeur endobronchique proche d'une bronche lobaire.

T2 : tumeur de plus de 3 cms dans sa plus grande dimension, ou extension à la plèvre viscérale, ou atélectasie partielle ou pneumopathie obstructive de moins d'un poumon sans épanchement pleural, ou tumeur endobronchique lobaire ou d'une bronche principale à plus de 2 cms de la carène.

T3 : tumeur de l'apex ou tumeur endobronchique d'une bronche principale à moins de 2 cms de la carène mais ne l'envahissant pas, ou atélectasie touchant tout un poumon, ou tumeur de toute taille avec extension directe à une structure adjacente : paroi, plèvre médiastine, feuillet pariétal du péricarde, diaphragme, graisse médiastinale ou nerf phrénique.

T4 : extension de la tumeur :

- au médiastin ou au coeur ou aux gros vaisseaux,
- ou obstruction de la veine cave supérieure,
- ou à la trachée (ou compression),
- ou à l'oesophage (ou compression),
- ou envahissement de la carène,
- ou extension à un corps vertébral,
- ou épanchement pleural ou péricardique malin,
- ou atteinte du nerf récurrent,
- ou envahissement de la plèvre viscérale ou pariétale homolatérale, ne pouvant résulter de l'extension directe de la tumeur, multiples nodules néoplasiques dans le même lobe

N : adénopathies régionales

N0 : absence de métastases aux ganglions lymphatiques régionaux.

L'analyse d'au moins 6 ganglions médiastinaux à des sites distincts est requise.

N1 : métastases aux ganglions hilaires homolatéraux ou aux ganglions péribronchiques homolatéraux (interlobaires, lobaires, segmentaires) ou aux deux.

N2 : métastases aux ganglions médiastinaux homolatéraux : médiastinal haut, paratrachéaux supérieurs, pré et rétrotrachéaux, paratrachéaux inférieurs, aortiques, sous aortiques, para-aortiques, para-oesophagiens, du ligament triangulaire, ou sous carinaire.

N3 : métastases aux ganglions médiastinaux contro-latéraux, ganglions sus-claviculaires ou scaléniques homo ou contro-latéraux, ganglions hilaires contro-latéraux.

M : métastases à distance

M0 : absence de métastase à distance.

M1 : présence de métastases à distance.

Les stades :

- le stade I : Stade Ia : T1N0M0

Stade Ib : T2N0M0

- le stade II : Stade IIa : T1N1M0

Stade IIb : T2N1M0, T3N0M0

- le stade III : Stade IIIa : T3N1M0, T1-3N2M0

Stade IIIb : T4N0-2M0, T1-4N3M0

- le stade IV : toutes les tumeurs classées M1 (métastase ou atteinte de plusieurs lobes).

Annexe 9 : Evaluation gériatrique

L'évaluation gériatrique comporte la combinaison de plusieurs scores qui permet de classer les patients en 3 catégories : fragiles, vulnérables et indépendants. Dans notre étude, seuls les patients indépendants seront inclus.

Les sujets indépendants sont définis par :

- un score à 0 aux échelles ADL et IADL
- absence de syndrome gériatrique
- un index des co-morbidités de Charlson à 3 ou 4 si le patient est âgé de 70 à 79 ans, à 4 si le patient est âgé de 80 à 89 ans
- un score de dépression à 0 ou 1

Définition des sujets indépendants

Age (ans)	IADL	ADL	Syndrome gériatrique	Comorbidité	Charlson	Score de dépression
70-79	0	0	0	0 ou 1	3 ou 4	0 ou 1
80-89	0	0	0	0	4	0 ou 1

SUJETS INDEPENDANTS	SUJETS VULNERABLES	SUJETS FRAGILES
IADL = 0	IADL = 1	IADL ≥ 2
ADL = 0	ADL = 0	ADL ≥ 1
Pas de syndrome gériatrique	Pas de syndrome gériatrique	Syndrome gériatrique ≥ 1
Co-morbidités faibles	Co-morbidités modérées	Co-morbidités élevées
Score de dépression 0 - 1	Score de dépression 2 - 3	Score de dépression 4 - 5

Une Evaluation Gériatrique Standardisée adaptée à l'oncologie sera réalisée au moment du bilan initial avant l'inclusion en utilisant le logiciel d'aide à l'évaluation des risques de fragilité et de la perte d'autonomie chez la personne âgée : logiciel développé en partenariat avec l'observatoire départemental des Alpes Maritimes Personnes Agées, sous l'égide du Conseil Général des Alpes Maritimes.

Concepteurs : Pr. D. BALAS

Dr. J. Y GIORDANA

Dr. J. L PHILIP

Dr. J SAOS

Niveau du logiciel testé : EGS de niveau 1 réadapté à l'oncologie

Dix items de fragilité usuels ont été évalués grâce à ce logiciel : cette évaluation se fera à l'aide du Palm.crf ou a été importé le logiciel :

1) Le niveau situationnel apprécie 3 items

Environnement extérieur

Environnement social

Ergonomie du domicile

2) L'étude des fonctions cognitives et sensorielles (avec score MMS à effectuer si le score des fonctions cognitives est strictement inférieur à 13)

- Orientation dans le temps

- constamment orienté dans le temps comme dans l'espace : 2 points
- parfois désorienté dans le temps comme dans l'espace : 1 point
- constamment désorienté dans le temps comme dans l'espace : 0 point
- impossible à évaluer : 0 point
- impossible à évaluer du fait de troubles sensoriels importants : 0 point

Sous score/2

- Mémoire : apprentissage

3 mots à répéter : un point par mot répété

Sous score/3

- Statut sensoriel

- audition
 - normale, peu ou pas de gêne
 - altérée, relationnel/ communication difficile
 - très altérée, relationnel/ communication difficile ou impossible

- vision
 - normale, peu ou pas de gêne
 - altérée, relationnel/ communication difficile
 - très altérée, relationnel/ communication difficile ou impossible

Les réponses n'influencent pas le score.

- Test de l'horloge

- chiffres 1 à 12 : O/N
- graduation respectée : O/N
- figuration des aiguilles : O/N
- direction des aiguilles : O/N

un point par « oui »

Sous score/4

- Mémoire : rappel

3 mots à rappeler : un point par mot répété

Sous score/3

- Cohérence

- conversation et/ou comportement adaptés aux situations rencontrées : 2 points
- conversation et/ou comportement inadaptés dans certaines situations rencontrées : 1 point
- conversation et/ou comportement constamment inadaptés aux situations rencontrées : 0 point
- impossible à évaluer : 0 point
- impossible à évaluer du fait de troubles sensoriels importants : 0 point

Sous score/2

Si score \geq 13 sur les fonctions cognitives, pas besoin de faire le score MMS

3) La balance émotionnelle comprend :

- Une évaluation de l'humeur avec l'échelle gériatrique de dépression GDS 5 (score de 0 à 5)

- êtes vous satisfait de votre vie ? oui (0 point) / non (1 point)
- vous ennuyez-vous souvent ? oui (1 point) / non (0 point)
- avez-vous souvent besoin d'aide ? oui (1 point) / non (0 point)
- préférez-vous rester seul dans votre chambre plutôt que d'en sortir ? oui (1 point) / non (0 point)
- avez-vous le sentiment d'être désormais inutile ? oui (1 point) / non (0 point)

- Une évaluation de la confiance en soi

4) L'évaluation nutritionnelle (MNA de dépistage) comporte l'appréciation des éléments suivants (score de 0 à 14) :

- Indice de masse corporelle (IMC = poids (en kg)/ taille² (en m))
 - IMC < 18,5 : 0 point
 - $18,5 \leq \text{IMC} < 21$: 1 point
 - $21 \leq \text{IMC} < 23$: 2 points
 - $\text{IMC} \geq 23$: 3 points
- Perte de poids récente
 - perte > 3kg : 0 point
 - ne sait pas : 1 point
 - de 1 à 3 kg : 2 points
 - pas de perte : 3 points
- Niveau de motricité
 - du lit au fauteuil : 0 point
 - autonome à l'intérieur : 1 point
 - sort du domicile : 2 points
- Maladie aiguë ou stress :
 - oui : 0 point
 - non : 2 points
- Problèmes neuro-psychologiques :
 - démence ou dépression sévère : 0 point
 - démence ou dépression modérée : 1 point
 - pas de problème psychologique : 2 points
- Perte d'appétit :
 - oui, sévère : 0 point
 - oui, modérée : 1 point
 - non : 2 points

Score max : 14 points, pas d'inclusion si score < 12

5) La qualité de vie testée par l'échelle IRIS
en rapport avec 6 questions sur la qualité de vie

6) Echelle ADL : Echelle des activités de la vie quotidiennes (échelle de Katz) : score de 0 à 6

7) Echelle IADL : Echelle des activités instrumentales (échelle de Lawton simplifiée) : score de 0 à 4

8) Le contrôle sphinctérien :

- Perte involontaire des urines et/ou difficultés pour uriner
 - jamais
 - parfois
 - toujours ou très souvent
 Si « toujours ou très souvent », non incluable
- Hygiène de l'élimination urinaire et/ou fécale
 - toujours assurée
 - pas totalement assurée
 - jamais assurée
 Si « jamais assurée », non incluable

9) Le statut moteur comportant une évaluation de la motricité et de l'équilibre

- Vous est-il arrivé de tomber depuis moins de un an
 - non
 - une fois
 - plusieurs fois
 si « plusieurs fois », non incluable
- "Get up and go test"
 - impossible à réaliser
 - risque permanent de chute
 - marche ébrieuse ou trébuchante
 - hésitations
 - lenteur d'exécution
 - passation parfaitement réussie
 si « impossible à réaliser » ou « risque permanent de chute », non incluable
- Autonomie motrice
 - non autonome (du lit au fauteuil)
 - autonome au domicile
 - sort du domicile
 si « non autonome (du lit au fauteuil) », non incluable

10) Le niveau de douleur évalué par une échelle simplifiée réalisée par un score algique

A l'issue de ces 10 tests un score de fragilité usuelle est calculé par le logiciel fournissant une note de 0 à 20

Définition du syndrome gériatrique

Le syndrome gériatrique est défini par la présence d'au moins une de ces conditions :

- hygiène de l'élimination urinaire et/ou fécale : jamais assurée (contrôle sphinctérien, hygiène)
- « vous est-il arrivé de tomber depuis moins de un an » : plusieurs fois (motricité et équilibre)
- « get up and go test » : « impossible à réaliser » ou « risque permanent de chute » (motricité et équilibre)
- démence : oui si le score MMS est strictement inférieur à 24. Le MMS est calculé si le score des « fonctions cognitives et sensorielles » est strictement inférieur à 13.

Mini-Mental State Examination (MMSE)

Score MMS :

- *Orientation dans le temps*

« Quelle est la date complète aujourd'hui ? »

- année
- saison
- mois
- jour du mois
- jour de la semaine

1 point par réponse correcte : sous score/5

- *Orientation dans l'espace*

« Je vais vous poser quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons. »

- nom de l'hôpital
- ville
- département
- région
- étage

1 point par réponse correcte : sous score/5

- *Apprentissage*

« Je vais vous donner 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir, je vous les redemanderai tout à l'heure : cigare (ou citron), fleur (ou clé), porte (ou ballon). »

- répéter mot 1
- répéter mot 2
- répéter mot 3

1 point par réponse correcte : sous score/3

- *Attention ou calcul*

« Comptez à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois jusqu'à ce que je vous arrête. »

- 93
- 86
- 79
- 72
- 65

(en cas de difficulté avec le calcul, faire épeler le mot MONDE à l'envers : le résultat n'est pas pris en compte dans le score)

1 point par réponse correcte : sous score/5

- Rappel

Quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ? »

- répéter mot 1
- répéter mot 2
- répéter mot 3

1 point par réponse correcte : sous score/3

- Langage

Désignation

« Quel est le nom de cet objet ? »

- Monter un crayon
- Montrer une montre

Répétition

« Ecoutez bien et répétez après moi : pas de mais, de si, ni de et »

Compréhension orale

Poser une feuille de papier blanc sur le bureau, la montrer au patient en lui disant :

« Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

- prenez ma feuille de la main droite
- pliez la en deux
- jetez la par terre »

Compréhension du langage écrit

Tendre une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère « FERMEZ LES YEUX » et dire au patient « Faites ce qui est écrit »

Dessin et langage écrit

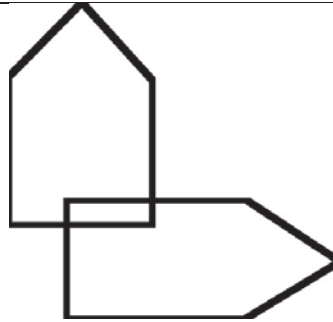
« Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez mais une phrase entière. »

1 point par réponse ou action correcte : sous score/8

- Praxie constructive

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

« Voulez-vous recopier ce dessin ? »



Consigne réussie 1 point

Consigne non réussie 0 point

Ce n'est pas la perfection de reproduction du dessin qui compte mais la fermeture des 2 polygones, leur chevauchement et la présence de 5 angles.

TOTAL = somme des sous-scores / 30

Index des co-morbidités de Charlson

d'après : Charlson ME, Pompei P, Ales K, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987;40:5,373-383.

Co-morbidités	Présente	Points
Infarctus du myocarde		1
Insuffisance cardiaque		1
Artériopathie périphérique (carotidienne ou membres inférieurs)		1
Pathologie cérébrale (hors hémiplégie)		1
Démence		1
Bronchopathie chronique		1
Maladie de système		1
Pathologie ulcéreuse gastro-duodénale		1
Insuffisance hépatique légère		1
Diabète sans complication		1
Diabète avec atteinte terminale d'un organe		2
Hémiplégie		2
Insuffisance rénale modérée à sévère		2
Autre tumeur solide non métastatique		2
Leucémie		2
Lymphome ou Myélome		2
Insuffisance hépatique modérée à sévère		3
Infection par le VIH		6
	TOTAL	

Age	Présent	Score
50 - 59		1
60 -69		2
70 - 79		3
80 - 89		4
90 - 99		5

L'index des co-morbidités de Charlson = score des comorbidités + score lié à l'âge

Co-morbidités	
Infarctus du myocarde	Antécédent d'infarctus du myocarde documenté
Insuffisance cardiaque	Antécédent d'insuffisance cardiaque symptomatique répondant au traitement
Artériopathie périphérique (carotidienne ou membres inférieurs)	Claudication intermittente, antécédent de pontage artériel périphérique ou de gangrène, ischémie aiguë d'un membre inférieur, anévrisme de plus de 6 cm non traité.
Pathologie cérébrale (hors hémiplégie)	Antécédent d'AVC transitoire ou avec séquelles minimales
Démence	Déficit cognitif chronique
Bronchopathie chronique	Dyspnée en rapport avec une bronchopathie chronique
Maladie de système	
Pathologie ulcéreuse gastro-duodénale	Antécédent d'ulcère ayant nécessité un traitement
Insuffisance hépatique légère	Cirrhose sans hypertension portale ; hépatite chronique
Diabète sans complication	Traitement anti-diabétique
Diabète avec atteinte terminale d'un organe	Rétinopathie, néphropathie, neuropathie
Hémiplégie	Hémiplégie ou paraplégie
Insuffisance rénale modérée à sévère	Créatinine > 265 microMol/l ; dialyse ; transplantation ; syndrome urémique
Autre tumeur solide non métastatique	Antécédent de traitement de tumeur solide datant de moins de 5 ans sauf basocellulaire cutané et cancer du col utérin in situ
Leucémie	A l'exclusion des leucémies aiguës
Lymphome ou Myélome	
Insuffisance hépatique modérée à sévère	Cirrhose avec hypertension portale et/ou saignement de varices oesophagiennes
Infection par le VIH	

Evaluation du performans status selon les critères de l'ECOG (Oken 1982).

Echelle de 0 à 4 :

0 : capable d'une activité sans restriction, identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction

1 : activité physique diminuée mais malade ambulatoire et capable de travailler

2 : malade ambulatoire et capable de prendre soin de lui-même mais incapable de travailler, alité ou en chaise moins de 50% du temps

3 : capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise plus de 50% de son temps de veille

4 : incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence

Echelle ADL (activités de la vie quotidienne) (Katz 1963)

<u>Soins corporels</u> (ne reçoit pas d'aide ou ne reçoit de l'aide uniquement pour se laver une partie du corps) OUI NON	0 1
<u>Habillage</u> (peut s'habiller sans aide à l'exception de laisser ses souliers) OUI NON	0 1
<u>Toilette</u> (se rend aux toilettes, utilise les toilettes, arrange ses vêtements et retourne sans aide) OUI NON	0 1
<u>Transfert</u> (se met au lit et se lève du lit et de la chaise sans aide) OUI NON	0 1
<u>Continence</u> (contrôle rectal et urinaire complet) OUI NON	0 1
<u>Alimentation</u> (se nourrit sans aide) OUI NON	0 1

Score total = 6

Un score total de 0 indique une indépendance totale, et 6 une autonomie nulle.

Le patient est incluable dans l'étude si le score ADL = 0

Echelle IADL :

score de 0 à 4 avec :

1) Capacité à utiliser le téléphone

- Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros, etc. : 0 point
- Je compose un petit nombre de numéros bien connus : 1 point
- Je réponds au téléphone mais je n'appelle pas : 1 point
- Je suis incapable d'utiliser le téléphone : 1 point

2) Capacité à utiliser les moyens de transport

- Je peux voyager seul et de façon indépendante : 0 point
- Je peux me déplacer seul en taxi, pas en autobus : 1 point
- Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné : 1 point
- Les transports sont limités au taxi ou à la voiture, en étant accompagné : 1 point
- Je ne me déplace pas du tout : 1 point

3) Capacité à gérer son budget

- Je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures, etc) : 0 point
- Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (planifier les grosses dépenses) : 1 point
- Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour : 1 point

4) Responsabilité pour la prise de médicaments

- Je m'occupe moi-même de la prise des médicaments : dosage, horaire : 0 point
- Je peux les prendre de moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance : 1 point
- Je suis incapable de les prendre moi-même : 1 point

Le patient est incluable si le score = 0

Annexe 10 : Calcul du Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)

G.N.R.I. - Geriatric Nutritional Risk Index

- GNRI =
$$1,489 \times \text{Albuminémie (g/l)} + 41.7 \times \frac{\text{Poids}}{\text{Poids Idéal}^*}$$
- Le GNRI a été validé chez des sujets âgés hospitalisés par rapport à un score de morbi-mortalité (AJCN 2005)
 - GNRI < 82 : Risque majeur
 - $82 < \text{GNRI} < 92$: Risque modéré
 - $92 < \text{GNRI} < 98$: Risque bas
 - GNRI > 98 : Pas de risque
- *Poids idéal théorique de Lorentz :
 - Homme : $T - 100 - [(T - 150)/4]$
 - Femme : $T - 100 - [(T - 150)/2.5]$
 - (T = taille en cm)

Annexe 11 : Calcul de la clairance de la créatinine selon la formule MDRD - 4 variables (Modification of Diet in Renal Disease) d'après Levey et al, *Ann. Inter. Med.*, 1999, 16, 130(6), 461-470

Formule MDRD	
Clairance de la créatinine (ml/min) =	$186.3 \times (\text{créatinine}/88.4)^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \times K \times k$
K =	1,00 (homme) ou 0.742 (femme)
k =	1,212 (origine africaine)
Poids en Kg	Créatininémie en $\mu\text{mol/l}$

Annexe 12 : Questionnaires de qualité de vie

LUNG CANCER SYMPTOM SCALE

LCSS

Version française

1. Comment est votre appétit ?



2. Comment évaluez-vous votre fatigue ?



3. Quelle est la gravité de votre toux ?



4. Vous sentez-vous essoufflé(e) ?

Pas du tout |-----| Aussi essoufflé(e)
que possible

5. Quelle quantité de sang voyez-vous dans vos crachats ?

Pas de Sang |-----| Autant de sang
que possible

6. Comment évaluez-vous la douleur que vous ressentez ?

Aucune douleur |-----| Aussi forte que
possible

7. Quelle est la gravité des symptômes causés par votre cancer du poumon ?

Aucun symptôme

Aussi grave que possible

8. Dans quelle mesure votre maladie vous a-t-elle empêché(e) de mener à bien vos activités habituelles ?

Pas empêché(e) du tout

Tellement empêché(e) que je n'ai rien pu faire seul(e)

9. Comment évalueriez-vous votre qualité de vie aujourd'hui ?

Très bonne

Très mauvaise

INDEX DE QUALITE DE VIE (D'APRÈS SPITZER)

Questionnaire administré par l'investigateur
Formulaire de calcul de l'index

Pour chaque domaine, veuillez inscrire dans la case prévue à cet effet le chiffre 2, 1 ou 0 en fonction de votre dernier examen du (de la) patient(e).

ACTIVITE

Au cours des 7 derniers jours, le (la) patient(e) :

a travaillé ou a étudié à temps plein, ou presque, dans le cadre de son activité habituelle ; ou s'est occupé(e) de sa maison ; ou a participé à des activités non rémunérées ou bénévoles (retraité(e) ou non)	2
a travaillé ou a étudié dans le cadre de son activité habituelle ; ou s'est occupé(e) de sa maison ; ou a participé à des activités non rémunérées ou bénévoles mais en ayant besoin d'une assistance importante ou en bénéficiant d'une réduction significative des heures de travail ou d'une situation aménagée ; ou a été en congé maladie.	1
n'a pas été apte à travailler ou à étudier et ne s'est pas occupé(e) de sa maison.	0
Score	

VIE QUOTIDIENNE

Au cours des 7 derniers jours, le (la) patient(e) :

s'est alimenté(e), s'est lavé(e), s'est habillé(e), a utilisé les transports en commun ou a conduit sa voiture, sans aucune aide.	2
a eu besoin d'une assistance (autre personne ou équipement spécial) pour réaliser ses activités quotidiennes et se déplacer mais a effectué de petits travaux.	1
n'a pas assuré ses soins personnels ni aucun petit travail et/ou n'a pas quitté son lieu de résidence (domicile, établissement spécialisé).	0
Score	

SANTE

Au cours des 7 derniers jours, le (la) patient(e) :

a semblé se sentir bien ou a dit être "en pleine forme" la plupart du temps.	2
a manqué d'énergie ou ne s'est pas senti(e) "dans son assiette", assez souvent.	1
s'est senti(e) très malade ou très "mal fichu(e)", paraissant faible et très fatigué(e) la plupart du temps ;ou était inconscient(e).	0
Score	

SOUTIEN

Au cours des 7 derniers jours :

le (la) patient(e) a eu de bonnes relations avec les autres et a reçu un vrai soutien de la part d'au moins un membre de sa famille et/ou un(e) ami(e).	2
le soutien que le (la) patient(e) a reçu ou perçu a été limité de la part de la famille et d'amis, en raison ou non de sa maladie.	1
le soutien de la famille ou des amis a été peu fréquent, ou ne s'est manifesté qu'en cas de nécessité absolue ; ou le (la) patient(e) était inconscient(e).	0
Score	

ATTITUDE GENERALE

Au cours des 7 derniers jours, le (la) patient(e) :

a paru généralement calme et a envisagé les choses de manière positive, acceptant et maîtrisant sa situation personnelle, y compris son environnement	2
s'est senti(e) parfois inquiet(e) car ne maîtrisant pas parfaitement sa situation personnelle ; ou a eu des périodes d'angoisse ou de dépression manifestes.	1
a été sérieusement désorienté(e), ou très effrayé(e), ou constamment angoissé(e) et déprimé(e) ; ou était inconscient(e).	0
Score	

INDEX DE QUALITE DE VIE TOTAL =

Dans quelle mesure êtes-vous sûr(e) que votre évaluation des domaines ci-dessus est précise ?

Totalement sûr(e) Très sûr(e) Assez sûr(e) Peu sûr(e) Très peu sûr(e) Pas sûr(e) du tout
1 **2** **3** **4** **5** **6**

Annexe 13 : Evaluation de la réponse tumorale selon les critères du NCI

I - Mesure des lésions au bilan initial :

I.1. Définition :

au bilan initial, les lésions tumorales sont classées en :

- Lésions mesurables : lésions mesurées précisément, \geq 20 mm sur au moins une dimension (le plus grand diamètre est retenu) en méthodes conventionnelles ou \geq 10 mm en scanner spiralé.
- Lésions non-mesurables : Toutes les autres lésions, dont les petites lésions (plus grand diamètre < 20 mm en méthodes conventionnelles ou < 10 mm en scanner spiralé) et les lésions réellement non mesurables.

Le terme « évaluable », en référence à la mesurabilité n'est pas recommandé et ne sera donc pas utilisé puisqu'il n'apporte de signification ou d'exactitude supplémentaire.

Toutes les mesures seront réalisées selon le système métrique, en utilisant une règle ou un compas. Toutes les évaluations au bilan initial seront réalisées le plus près possible du début du traitement et jamais plus de 4 semaines auparavant.

Les lésions considérées comme réellement non -mesurables sont les suivantes :

- Lésions osseuses
- Lésions lepto-méningées
- Ascites
- Epanchements pleuraux ou péricardiques
- Lymphangite
- Masses abdominales non confirmées et suivies par l'imagerie
- Lésions kystiques

I.2. Détails des méthodes de mesure :

Les mêmes méthodes et techniques de mesures devront être utilisées pour établir les caractéristiques de chaque lésion identifiée et retenue, au baseline et pendant le suivi. L'évaluation au moyen de techniques d'imagerie est préférée aux évaluations cliniques quand les deux méthodes ont été utilisées pour estimer l'effet anti-tumoral des traitements.

Lésions cliniques :

Les lésions cliniques seront considérées comme mesurables uniquement si elles sont superficielles (ex : nodules cutanés, ganglions palpables). Dans le cas des lésions cutanées, des documents photographiques couleurs incluant une règle pour l'estimation de la taille des tumeurs sont recommandées.

Radiographies thoraciques :

Les lésions vues en radiographie sont acceptées comme lésions mesurables quand elles ont des limites nettes et qu'elles sont cerclées de poumon aéré. Les radiographies sont prises en position debout, en incidence postéro-antérieure, en inspiration profonde. Cependant les patients dans les essais concernant des maladies avancées peuvent ne pas en assez bonne forme pour remplir ces conditions, et de telles situations seront rapportées avec les mesures lésionnelles.

Note : Les lésions contre les parois thoraciques ne sont pas retenues comme mesurables en radiographie thoracique, puisqu'un léger changement de position peut modifier le plan sur lequel la lésion est projetée, responsable de fausses modifications. Ces lésions seront suivies par scanner ou IRM. De la même manière, les lésions bordant ou envahissant le médiastin seront documentées par scanner ou IRM.

Scanner et IRM :

Le scanner et l'IRM sont actuellement les meilleures méthodes, en terme de reproductibilité, pour la mesure des lésions cibles sélectionnées pour l'évaluation de la réponse. Si possible, des produits de contraste intraveineux ou per os seront utilisés pour accentuer les différences de densités. Les mêmes protocoles techniques d'imagerie seront utilisés pour les évaluations successives d'un même patient (même machine (IRM), même timing pour l'administration des produits de contraste, même épaisseurs de coupe ...).

Scanner et IRM seront réalisés avec des coupes de 10 mm ou moins d'épaisseur, jointive (thorax, abdomen et pelvis tête, cou et extrémités nécessitent des protocoles particuliers). Les lésions seront mesurées sur les réglages des tissus mous.

Note : les lésions pulmonaires seront imagées à la fois en fenêtre médiastinale et parenchymateuse pour ne pas laisser échapper de petites lésions ou des miliaires.

Imagerie ultrasonographique :

Les techniques échographiques ne doivent pas être utilisées pour mesurer des lésions tumorales dans le cadre de l'évaluation de la réponse objective. Elles peuvent être une alternative possible à la mesure clinique de ganglions superficiels palpables. L'échographie peut aussi être utile pour détecter de nouvelles lésions qui doivent être prises en compte pour l'appréciation de la réponse globale.

Endoscopie et laparoscopie :

L'utilisation de ces techniques pour l'évaluation de la réponse objective n'a pas encore été complètement et largement validée. Leurs utilisations dans ce contexte particulier nécessitent du matériel sophistiqué et un haut niveau de compétence. L'utilisation de telles techniques pour l'évaluation de la réponse objective pourrait être restreinte à des objectifs de validations dans des centres de références.

Marqueurs tumoraux :

Les marqueurs tumoraux ne peuvent être utilisés seuls pour évaluer la réponse. S'ils sont initialement dosés au-dessus de la normale, ils doivent se normaliser pour que le patient soit considéré en réponse complète.

Cytologie et histologie :

Ces techniques peuvent être utiles pour différencier RP et RC dans certains cas.

La confirmation cytologique de l'origine néoplasique de tout épanchement qui apparaît ou s'aggrave en cours de traitement, quand la tumeur mesurable remplit les critères de réponse, est obligatoire pour distinguer les réponses des maladies en progression.

Nouvelles techniques :

Les nouvelles techniques ayant pour but de mieux apprécier la réponse tumorale objective (PET, scanner hélicoïdal ..) sont en cours de validation. Cependant les procédures standards et les conditions d'utilisations dans le contexte l'évaluation de la réponse ne sont pas actuellement connues. Ainsi l'utilisation de telles techniques pour l'évaluation de la réponse objective doit être restreinte à des buts de validation dans des centres de références.

II - Evaluation de la réponse tumorale :

II.1. Evaluation de la masse tumorale et maladie mesurable :

Pour évaluer la réponse objective, il est nécessaire d'estimer la masse tumorale globale au baseline et de l'utiliser ensuite comme référence pour les mesures ultérieures.

Eligibilité des patients dans des essais ou la réponse est l'objectif principal :

Seuls les patients avec une maladie mesurable au bilan initial pourront être inclus dans des essais ou la réponse objective tumorale est l'objectif principal. Comme mentionné ci-dessus, une maladie mesurable est définie par la présence d'au moins une lésion mesurable avec un diamètre (unidimensionnel) \geq 20 mm. Si la maladie mesurable consiste en une lésion unique, sa nature néoplasique doit être confirmée par la cytologie ou l'histologie.

Documentation des lésions cible et non-cibles au baseline :

Toutes les lésions mesurables jusqu'à un maximum de 10 lésions représentatives de tous les organes envahis seront identifiées comme *lésions cibles*, enregistrées et mesurées au bilan initial. Les lésions cibles seront sélectionnées d'après leurs tailles (lésions avec le plus grand diamètre) et la possibilité de mesures répétées et précises (soit par techniques d'imageries ou cliniquement). La somme des plus grands diamètres de *toutes les lésions cibles* sera calculée et rapportée comme la somme des plus grands diamètres (GD) au bilan initial. Cette somme des GD au bilan initial sera utilisée comme référence pour ensuite caractériser la réponse objective tumorale des dimensions mesurables de la maladie. Toutes les autres lésions (ou site de la maladie) seront identifiées comme *lésions non-cible* et seront aussi enregistrées lors de ce bilan. Les mesures ne sont pas requises et ces lésions seront suivies comme « présente » ou « absente ».

II.2. Critères de réponse (adaptés du NCI)

Evaluation des lésions cibles :

- Réponse complète (RC) : disparition complète de toute lésion sans apparition de nouvelle lésion pendant au minimum 4 semaines.
- Réponse partielle (RP) : au moins 30% de diminution de la somme des plus grands diamètres de base (LD) des lésions cibles prises comme référence pendant au minimum 4 semaines, à condition qu'il n'y ait pas de progression au niveau des autres cibles (si cibles multiples), ni apparition de nouvelles localisations.
- Stabilisation (ST) : pas de changement au niveau de la ou des lésions cibles, ce qui comprend: maladie stationnaire, diminution de moins de 30% de la sommes des LD des lésions cibles, progression de moins de 20% de la somme des LD des lésions cibles.
- Progression (PG) : augmentation de plus de 20% de la somme des LD des lésions cibles ou apparition d'au moins une nouvelle lésion.

Evaluation des lésions non cibles :

- Réponse complète (RC) : disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux Réponse incomplète : maladie stable, persistance d'au moins une lésion non cible.
- Non Réponse complète (non-RC) : Persistance d'au moins une lésion non-cible ou/et persistance d'un taux de marqueur tumoral supérieur à la normale.
- Progression (PG) : Apparition d'au moins une nouvelle lésion. Progression sans équivoque d'une lésion non-cible préexistante. Somme des GD enregistrée depuis le début du traitement ou apparition d'au moins une nouvelle lésion. (1)

(1) Bien qu'une nette progression d'une lésion non-cible soit exceptionnelle, dans de telles circonstances, l'opinion du médecin en charge du est déterminante et le statut de maladie en progression sera confirmé par la révision du dossier en panel.

Evaluation de la réponse globale :

Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelles Lésions	Réponse globale
RC	RC	Non	RC
RC	Non-RC	Non	RP
RP	Non-PG	Non	RP
ST	Non-PG	Non	ST
PG	Quelque soit	Oui ou Non	PG
Quelque soit	PG	Oui ou Non	PG
Quelque soit	Quelque soit	Oui	PG

NOTE :

Les patients présentant une détérioration générale de leur état de santé nécessitant un arrêt du traitement sans évidence objective d'une progression de la maladie seront rapportés comme « détérioration symptomatique ». Dans ce cas, il faudra s'efforcer de documenter toute progression objective ultérieure.

Dans certaines circonstances il peut être difficile de distinguer maladie résiduelle et tissu normal. Quand l'évaluation d'une réponse complète dépend de cette situation particulière, il est recommandé de compléter les investigations (cytoponction, biopsies) concernant les lésions résiduelles avant de confirmer la réponse complète.

II.3. Mesures de confirmation / Durée de réponse

Confirmation

Le but principal de la confirmation d'une réponse objective est de minimiser le risque de surestimation du taux de réponse. Cet aspect de l'évaluation de la réponse est particulièrement important dans les essais non randomisés où la réponse est l'objectif principal. Dans ce but, pour être jugé en réponse complète ou partielle, les variations de taille tumorale doivent être confirmées par des études répétées réalisées au moins 4 semaines après que les critères de réponses aient été remplis pour la première fois. Des délais plus longs, déterminés par les protocoles d'essai, peuvent être retenus. Dans le cas d'une maladie stable, les mesures réalisées lors des examens de suivi doivent remplir les critères de maladie stable au moins une fois après l'inclusion, après un délai minimum (en général pas moins de 6-8 semaines).

Durée de réponse :

La durée de réponse est mesurée à dater du jour où les critères de RC ou RP sont rencontrés (ceux qui sont les premiers rencontrés) jusqu'à la date où la progression ou la récurrence est objectivement démontrée.

La durée de réponse complète est mesurée du premier jour où les critères de réponse complète sont rencontrés jusqu'à la date où la récurrence est objectivement documentée.

Durée d'une maladie stable :

La durée de maladie stable est mesurée du premier jour du traitement au jour où les critères de progression sont rencontrés, en prenant comme référence les plus petites mesures observées depuis le début du traitement.

Meilleure réponse globale :

La meilleure réponse globale est la meilleure réponse enregistrée depuis le début de l'étude jusqu'à la progression ou la rechute. En général, le jugement de la meilleure réponse dépend à la fois des variations des mesures tumorales et des critères de confirmation de réponse.

Survie sans progression (PFS) :

Dans certaines circonstances (tumeurs cérébrales, études d'agents anti cancéreux non cyto-réducteurs), l'évaluation de la réponse peut ne pas être la méthode optimale pour détecter un bénéfice pour le patient. Dans ce cas, la « survie sans progression » peut être considérée comme une bonne alternative pour estimer l'effet biologique de nouveaux agents sans mécanisme cyto-toxique. Il est clair que dans un essai non contrôlé utilisant la PFS, il sera nécessaire de bien documenter les données permettant d'estimer la PFS espérée en absence d'effet thérapeutique. Il est aussi recommandé que l'analyse des résultats soit très vigilante sur la détection des probables biais, en rapport par exemple avec la sélection. Ces situations doivent être considérées au cas par cas, et bien décrites dans les protocoles.



Annexe 14 : Voir classeur investigateur

Annexe 15 : Formulaire de déclaration d'évènement indésirable grave

FORMULAIRE DE RECEUIL D'EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE (EIG)
A retourner immédiatement à la cellule de Recherche Clinique du CHU de LIMOGES

Fax: 05 55 05 66 96

Protocole : GFPC 08-06 : RACCOSA						N° centre : _ _
N°EUDRACT :						
Titre du protocole: Etude de phase II évaluant un traitement par cisplatine et vinorelbine orale administrés de façon hebdomadaire et radiothérapie concomitante chez le sujet âgé indépendant atteint de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localisé non opérable.						
Déclaration initiale : <input type="checkbox"/>						
Suivi de l'évènement : <input type="checkbox"/> N° _ _ Numéro items modifiés :						
I- LE PATIENT						
(1-1) Sexe	(1-2) Date de naissance	(1-3) Poids	(1-4) Taille	(1-5) N° patient	(1-6) Initiales	(1-7) Date de signature du consentement
M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ Kg	_ _ _ cm	_ _ _ _	_ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _
II- L'EVENEMENT						
(2-1) Date de l'évènement _ _ _ _ _ _ _ _ _		(2-2) Date de fin de l'évènement _ _ _ _ _ _ _ _ _		(2-4) Critère de gravité (Plusieurs choix possibles) <input type="checkbox"/> - Décès <input type="checkbox"/> - Hospitalisation/ Prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> - Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> - Invalidité/incapacité <input type="checkbox"/> - Anomalie /malformation congénitale <input type="checkbox"/> - Effet Médicament important <input type="checkbox"/> - Autres (préciser)		(2-5) Evolution (Un seul choix) <input type="checkbox"/> - Inconnue <input type="checkbox"/> - Décès* <input type="checkbox"/> - Non guéri <input type="checkbox"/> - Guérison <input type="checkbox"/> - Guérison avec séquelle <input type="checkbox"/> - En cours de guérison *Si décès, indiquer la date _ _ _ _ _ _ _ _ _
(2-3)-Description de l'évènement : ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----						
III-MEDICAMENT A L'ESSAI						
(3-1) Médicament N° 1	(3-2) Dates	(3-3) Voie	(3-4) Forme	(3-5) Posologie	(3-6) Décision thérapeutique	
	Début : _ _ _ _ _ _ _ _ _ Fin : _ _ _ _ _ _ _ _ _				<input type="checkbox"/> - Pas de changement <input type="checkbox"/> - Posologie augmentée <input type="checkbox"/> - Posologie diminuée <input type="checkbox"/> - Arrêt temporaire et reprise <input type="checkbox"/> - Traitement arrêté définitivement <input type="checkbox"/> - Traitement arrêté prématurément avant l'EIG <input type="checkbox"/> - Ne sait pas	
(3-7) Médicament N° 2	(3-8) Dates	(3-9) Voie	(3-10) Forme	(3-11) Posologie	(3-12) Décision thérapeutique	
	Début _ _ _ _ _ _ _ _ _ Fin _ _ _ _ _ _ _ _ _				<input type="checkbox"/> - Pas de changement <input type="checkbox"/> - Posologie augmentée <input type="checkbox"/> - Posologie diminuée <input type="checkbox"/> - Arrêt temporaire et reprise <input type="checkbox"/> - Traitement arrêté définitivement <input type="checkbox"/> - Traitement arrêté prématurément avant l'EIG <input type="checkbox"/> - Ne sait pas	
(3-13) - Disparition de l'évènement après arrêt du traitement <input type="checkbox"/> - Oui <input type="checkbox"/> - Non <input type="checkbox"/> - Ne sait pas		(3-14) - Réapparition de l'évènement après réintroduction du traitement <input type="checkbox"/> - Oui <input type="checkbox"/> - Non <input type="checkbox"/> - Ne sait pas			(3-15) - Levée de l'aveugle <input type="checkbox"/> - Oui, résultat : ----- <input type="checkbox"/> - Non <input type="checkbox"/> - Sans objet	

Protocole: GFPC 08-06	Protocole Version N° 10	Initiales patient _ - _
-----------------------	-------------------------	--------------------------

IV-MEDICAMENTS ASSOCIES						
Lister tous les médicaments pris par le patient avant l'apparition de l'EIG				(4-5) Statut actuel de ces médicaments		
(4-1) Médicament, dose et voie	(4-2) Date de début	(4-3) Date de fin	(4-4) Indication	Le patient n'est plus sous ce médicament	Traitements en cours	Ne sait pas
	_ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	_ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

V-LES ANTECEDENTS				
(5.1) Nom de la pathologie	(5.2) Date de début	(5.3) Terminé	(5.4) En cours	Précisions pertinentes
	_ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	_ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	_ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	_ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

VI-LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

VII-LE RECIT DES EVENEMENTS

VIII-LA CAUSALITE

Mettre une croix dans la colonne correspondant à la cause la plus probable d'après l'investigateur(1 seul choix)

(8-1) Médicament à l'essai	(8-2) Protocole de l'essai	(8-3) Maladie à l'étude	(8-4) Autre maladie	(8-5) Traitements associés	(8-6) Autre	Remarque

IX-L'INVESTIGATEUR

Nom:	Prénom:	Date: _ _ _ _ _ _ _ _
Adresse du centre :		Signature:
Téléphone:	Fax:	

X-LE PROMOTEUR (réservé au promoteur)

Nom et Adresse du promoteur : CHU de Limoges, 2 Avenue Martin Luther King 87042 Limoges Cedex	N° identification de l'événement par le promoteur : _ _ _ _
Date de réception par le promoteur :	Date de ce rapport : _ _ _ _ _ _ _ _ Type de rapport : <input type="checkbox"/> initial <input type="checkbox"/> suivi n°:
<p>Selon le promoteur l'événement indésirable semble plutôt lié :</p> <input type="checkbox"/> Au(x) médicaments évalués ^(a) (n°.....) <input type="checkbox"/> Au protocole d'essai <input type="checkbox"/> Maladie à l'étude <input type="checkbox"/> Autre maladie <input type="checkbox"/> Autre, préciser :	<p>^(a) si pour le promoteur l'événement indésirable paraît plutôt lié au médicament évalué, précisez :</p> <input type="checkbox"/> l'événement indésirable est attendu <input type="checkbox"/> l'événement indésirable est inattendu
Commentaires du promoteur :	
Nom et qualité du représentant du promoteur :	
Date: _ _ _ _ _ _ _ _	Signature :

Annexe 16 : Résumé des Caractéristiques du Produit du Cisplatyl

(Mis à jour : 14/05/2008)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CISPLATYL 10 mg/10 ml, solution injectable pour perfusion (I.V.) en flacon

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cisplatine 10 mg

Pour un flacon de 10 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable pour perfusion (I.V.).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Les indications thérapeutiques sont limitées à:

- tumeurs du testicule,
- tumeurs de l'ovaire,
- tumeurs du col de l'utérus,
- tumeurs de l'endomètre,
- tumeurs de la sphère O.R.L.,
- tumeurs de l'œsophage,
- tumeurs de la vessie,
- cancers épidermoïdes,
- cancers bronchiques,
- cancers de l'estomac.

Le cisplatine est habituellement utilisé en polychimiothérapie en association avec d'autres médicaments antinéoplasiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La solution obtenue après dilution du CISPLATYL avec le solvant doit être administrée par voie intraveineuse stricte dans la tubulure de perfusion.

(voir rubrique 6.6)

En monothérapie:

La posologie unitaire chez l'adulte et chez l'enfant est de 50 à 100 mg/m² de surface corporelle en administration intraveineuse stricte de 30 minutes à 2 heures toutes les 3 à 6 semaines, le plus souvent:

- soit en perfusion unique,

- soit en administration fractionnée sur 5 jours.

Une hydratation préalable sera réalisée par perfusion d'au minimum 1 à 2 litres de solution contenant au minimum 80 mmol/l de chlorure de sodium administrés en 6 à 12 heures.

Une hydratation et une diurèse adéquate doivent être maintenues 24 heures après l'administration du produit.

En association:

Les doses de cisplatine seront modifiées en fonction de la nature et de la toxicité propre de chaque composant de l'association, séparément et associé.

L'aluminium réagit avec cisplatine en formant un précipité noir et des gaz. Le matériel pour la préparation ou l'administration de cisplatine ne doit pas comporter d'aluminium (aiguille, seringue, cathéter, ...)

Modalités d'administration:

L'administration de cisplatine doit se faire par voie intraveineuse stricte. En cas d'extravasation, des mesures correctrices doivent être appliquées dont en premier lieu l'arrêt de la perfusion.

Modalités de manipulation:

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un professionnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui le manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excréta et les vomissements doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces conditions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 N°98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

4.3. Contre-indications

- allergie reconnue au cisplatine ou aux produits contenant du platine.
- femme enceinte ou qui allaite: (voir rubrique 4.6).
- Vaccin contre la fièvre jaune et phénytoïne à visée prophylactique (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Afin de réduire le risque d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.8), il est essentiel de maintenir une diurèse au moins égale à 3 litres par 24 heures.

Une hyperhydratation doit être instituée 24 heures avant la première injection et poursuivie tant que dure l'administration du produit; pendant les 24 heures suivantes, une diurèse correcte doit être maintenue (voir rubrique 4.2).

Cet objectif, compte tenu de la fréquence des vomissements après administration du produit, justifie le recours à des perfusions intraveineuses sous forme de solution isotonique de chlorure de sodium.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en cas de:

- atteinte de la fonction rénale avec une clairance de la créatinine calculée (formule de Cockcroft) ou mesurée inférieure à 60 ml/min,
- atteinte auditive,
- association aux vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune) (voir rubrique 4.5)

Précautions d'emploi

Les examens suivants devront être pratiqués avant le début du traitement et avant chaque cure ultérieure:

- étude de la fonction rénale (créatininémie et/ou clairance de la créatinine).
Chez le sujet âgé, où la créatininémie n'est pas proportionnelle à la clairance de la créatinine, la mesure réelle, ou le calcul théorique de cette dernière doivent être préférés à la créatininémie,
- étude de la fonction hépatique,
- numération et formule sanguine,
- surveillance de l'ionogramme, particulièrement le magnésium, le calcium, le potassium, et le sodium.

Un audiogramme et un examen neurologique doivent être réalisés avant traitement et périodiquement.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions communes à tous les cytotoxiques:

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Associations contre-indiquées

- + Phénytoïne (introduite en prophylaxie de l'effet convulsivant de certains anticancéreux).

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique.

- + Vaccin contre la fièvre jaune:

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées

- + Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune).

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Phénytoïne (en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie).

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique.

Associer momentanément une benzodiazépine anticonvulsivante.

Associations à prendre en compte

+ Ciclosporine (et par extrapolation, Tacrolimus).

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Interactions spécifiques au cisplatine:

Associations à prendre en compte

+ Aminosides (voie parentérale)

Addition des effets néphrotoxiques, notamment en cas d'insuffisance rénale préalable et addition des effets ototoxiques.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

· Fertilité: un traitement par le cisplatine peut provoquer une stérilité définitive. Les hommes qui souhaitent avoir des enfants par la suite doivent être informés avant traitement, des possibilités de cryoconservation du sperme.

· Grossesse:

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (effet tératogène, mutagène, carcinogène transplacentaire) (voir rubrique 5.3).

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du cisplatine lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Le cisplatine est contre-indiqué pendant la grossesse.

Recommandation: Pendant le traitement par le cisplatine et pendant les 4 mois suivants, des mesures appropriées doivent être prises afin d'éviter toute conception; cela s'applique aux patients des deux sexes.

Si un patient ou une patiente souhaite avoir un enfant après la fin du traitement par le cisplatine, il est conseillé de consulter un généticien.

Allaitement

Le cisplatine est excrété dans le lait maternel. L'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Moins du fait des effets indésirables du cisplatine que de ceux de certains traitements antiémétiques associés, la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines peut-être affectée notamment dans les 24 heures suivant le traitement.

4.8. Effets indésirables

- La toxicité rénale est liée à la dose. Elle est cumulative et peut conduire à limiter les doses de cisplatine. Une insuffisance rénale, se traduisant par une augmentation de l'urée ou de la créatininémie et (ou) une réduction de la clairance de la créatinine, a été observée chez certains sujets traités par une dose unique de 50 mg/m².
Des troubles hydro-électrolytiques en particulier hypomagnésémie et hypocalcémie, peuvent survenir probablement en rapport avec l'atteinte tubulaire.
- Observée habituellement pour des doses supérieures à 50 mg/m² une hyperuricémie survient aussi fréquemment que l'atteinte rénale.
- Chez certains sujets traités par une seule dose de 50 mg/m² de cisplatine, il a été observé une ototoxicité se traduisant par des bourdonnements d'oreille et une perte auditive au niveau des hautes fréquences (4 000 et 8000 Hz). Plus rarement, la perte auditive portait sur les fréquences conversationnelles. Uni ou bilatérale, l'ototoxicité devient plus fréquente et plus sévère avec la répétition des doses.
- Une myélodépression a été observée chez quelques sujets traités par le cisplatine, se traduisant par une leucopénie, une thrombopénie ou une anémie dont le maximum se situait généralement vers la 3^{ème} semaine, la récupération s'effectuant le plus souvent vers la 5^{ème} ou 6^{ème} semaine.
- Des nausées et vomissements surviennent chez presque tous les malades, une à quatre heures après l'administration du produit. Un traitement préventif, voire curatif, par un antiémétique puissant est conseillé pour s'assurer de la compliance du patient.
- Des neuropathies périphériques ont été signalées, le plus souvent après des traitements prolongés (4 à 7 mois). Des pertes de goût et de la sensibilité ont également été rapportées.
- Des réactions de type anaphylactique peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'injection du produit: œdème facial, dyspnée, tachycardie, hypotension. L'adrénaline, les corticoïdes ou les antihistaminiques en ont atténué les effets.
- Plus rarement, ont été signalés des troubles cardiaques, une anorexie, une élévation des transaminases.
- De rares atteintes neurologiques centrales ont été rapportées: encéphalopathie, convulsions, cécité corticale.
- De très rares cas de thrombose artérielle ou veineuse, ainsi que des accidents vasculaires cérébraux ont été rapportés.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, on doit s'attendre à ce que les effets secondaires soient exagérés. Il faut donc surveiller de façon très stricte les fonctions rénales et auditives et effectuer quotidiennement des numérations et formules sanguines pour guider d'éventuels gestes symptomatiques.

En cas de surdosage, une hémodialyse pourra être réalisée pour éviter toute fixation excessive du produit au niveau du parenchyme rénal.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTINEOPLASIQUE CYTOSTATIQUE, Code ATC: L01XA01.

Son mécanisme d'action est similaire à celui des alkylants. Le cisplatine se lie avec l'ADN dont il inhibe la synthèse des ponts inter et intracaténaux. L'inhibition des synthèses de l'ARN et des protéines cellulaires n'intervient que secondairement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les études de pharmacocinétiques pratiquées chez l'homme ont montré que le cisplatine se distribue dans la plupart des tissus, en notant les plus fortes concentrations dans le foie et le rein avec une absence presque totale du produit dans le tissu cérébral.

Le cisplatine se lie aux protéines plasmatiques dans la proportion de 90 à 95%; cette fraction ne possède aucune activité cytotoxique pour des cellules en culture. De plus, cette fixation est quasi irréversible

Le profil pharmacocinétique fait apparaître:

- une décroissance biphasique pour le platine libre et le platine lié aux protéines de faible poids moléculaires avec une $T_{\frac{1}{2}\alpha}$ de 26 à 30 minutes une $T_{\frac{1}{2}\beta}$ de 50 à 60 minutes;
- une décroissance plasmatique du platine lié aux protéines qui se fait selon un $T_{\frac{1}{2}\alpha}$ de 30 à 50 minutes; $T_{\frac{1}{2}\beta}$ de 72 à 192 heures.

Il est en général admis qu'au bout de 5 à 6 demi-vies, soit 4 à 6 heures après l'injection, il ne reste pratiquement plus de platine libre circulant, supposé actif.

L'élimination est essentiellement urinaire, soit dans les premières heures pour le platine libre, soit beaucoup plus lentement pour le platine lié, qui doit être métabolisé.

Les études in vitro avec le plasma humain ont montré que la liaison aux protéines est pratiquement irréversible; il est hautement improbable que le complexe cisplatine-protéines puisse être la source d'un relargage de cisplatine dans le sang circulant.

5.3. Données de sécurité préclinique

· Toxicité chronique

Les études de toxicité chronique par voie intraveineuse chez le chien et le singe ont montré des troubles gastro-intestinaux, une atteinte médullaire, une ototoxicité et des lésions rénales en partie irréversibles.

· Génotoxicité et cancérogénicité

Le cisplatine est génotoxique dans les tests in vitro et in vivo (développement d'aberrations chromosomiques notamment). Des études à long terme chez la souris et le rat ont confirmé l'existence d'un potentiel cancérogène.

· Toxicité sur la reproduction

Fertilité: l'atteinte des gonades, se traduit selon le sexe par une azoospermie ou une aménorrhée qui peuvent être irréversibles et entraîner une stérilité définitive.

Grossesse: le cisplatine est embryotoxique et tératogène chez la souris et le rat.

Allaitement: le cisplatine passe dans le lait maternel.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

La spécialité ne doit pas être diluée avec des solutions contenant des sulfates ou des bicarbonates.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après dilution dans le vecteur de perfusion, la solution à 0,6 mg/ml est stable pendant 24 heures; mais de préférence, utiliser les solutions extemporanément.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à l'abri de la lumière.

Il n'est pas conseillé de conserver une solution de CISPLATYL au réfrigérateur, le cisplatine risquant de cristalliser de façon irréversible.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml en flacon de verre brun avec bouchon en chlorobutyle ou bromobutyle. Boîte de 5, 10, 20 ou 50.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

CISPLATYL est un agent antinéoplasique et comme tous les autres composés susceptibles d'être toxiques, il doit être manipulé et préparé avec précautions. L'emploi de gants est recommandé.

La manipulation de ce produit par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (voir rubrique 4.2).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANOFI-AVENTIS FRANCE

1-13, boulevard Romain Rolland

75014 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

· 559 385-5: 10 ml en flacon (verre). Boîte de 5 .

· 559 386-1: 10 ml en flacon (verre). Boîte de 10 .

· 559 387-8: 10 ml en flacon (verre). Boîte de 20 .

· 559 388-4: 10 ml en flacon (verre). Boîte de 50 .

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Annexe 17 : Résumé des Caractéristiques du Produit de la Vinorelbine

(Mis à jour : 30/05/2008)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VINORELBINE 20 mg, capsule molle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Vinorelbine..... 20,00 mg
Sous forme de ditartrate de vinorelbine..... 27,70 mg
pour une capsule molle

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Capsule molle de couleur marron clair, marquée N20.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

La Vinorelbine orale est indiquée en monochimiothérapie et en polychimiothérapie dans le traitement du :

- cancer du poumon non à petites cellules,
- cancer du sein métastatique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale uniquement.

VINORELBINE capsule molle doit être avalée avec de l'eau sans mâcher ni sucer la capsule. Il est recommandé de prendre la capsule à la fin d'un repas.

- En monothérapie :

Le schéma d'administration recommandé est le suivant :

Trois premières administrations :

Dose de 60 mg/m² de surface corporelle, administrée une fois par semaine en une prise unique.

Administrations suivantes :

Au-delà de la troisième administration, il est recommandé d'augmenter la dose de Vinorelbine capsule molle à 80mg/m² une fois par semaine en une prise unique, à l'exception des patients dont le nombre de neutrophiles a chuté une fois au-dessous de 500/mm³ ou plus d'une fois entre 500 et 1000/mm³ au cours des trois premières administrations réalisées à la dose de 60 mg/m².

Nombre de neutrophiles	Neutrophiles	Neutrophiles	Neutrophiles	Neutrophiles
lors des 3 premières	> 1000	≥ 500 et	≥ 500 et	< 500
administrations à		< 1000	< 1000	
60mg/m ² /semaine		(1 épisode)	(2 épisodes)	
Dose recommandée à				
partir de la 4 ^{ème} administration	80	80	60	60

Pour toute administration prévue à la dose de 80mg/m², si le nombre de neutrophiles est inférieur à 500/mm³ ou s'il est plus d'une fois compris entre 500 et 1000/ mm³, il convient de retarder l'administration jusqu'à la normalisation de ce paramètre et de réduire la dose de 80 à 60 mg/m² par semaine.

Nombre de neutrophiles	Neutrophiles	Neutrophiles	Neutrophiles	Neutrophiles
AU DELA DE LA 4 ^{ème}	> 1000	≥ 500 et	≥ 500 et	< 500
ADMINISTRATION A		< 1000	< 1000	
80mg/m ² /semaine		(1 épisode)	(2 épisodes)	
Dose recommandée lors				
de l'administration suivante	80		60	

Il est possible d'augmenter à nouveau la dose de 60 à 80mg/m² par semaine si le nombre de neutrophiles n'est pas inférieur à 500/mm³ ou plus d'une fois compris entre 500 et 1000/mm³ au cours des trois dernières administrations réalisées à 60 mg/m², en accord avec le mode d'administration décrit plus haut.

Si le nombre de neutrophiles est inférieur à 1500/mm³ et/ou si le nombre de plaquettes est compris entre 75 000 et 100 000/ mm³, il faut retarder le traitement jusqu'à normalisation de ces paramètres et surveiller le malade, (cf. rubrique 4.4).

· En polychimiothérapie :

Les résultats des essais cliniques démontrent qu'une dose per os de 80 mg/m² correspond à une dose IV de 30 mg/m² et qu'une dose per os de 60 mg/m² correspond à une dose IV de 25 mg/m².

Pour les protocoles d'association, la dose et le schéma thérapeutique seront adaptés sur cette base.

Des capsules de différents dosages (20, 30, 40, 80 mg) sont disponibles afin de pouvoir choisir l'association adéquate pour obtenir la posologie souhaitée. Le tableau suivant donne la dose requise en fonction des intervalles de surface corporelle (SC).

SC (m ²)	60 mg/m ² dose (mg)	80 mg/m ² dose (mg)
0,95 à 1,0	60	80
1,05 à 1,14	70	90
1,15 à 1,24	70	100
1,25 à 1,34	80	100
1,35 à 1,44	80	110
1,45 à 1,54	90	120
1,55 à 1,64	100	130
1,65 à 1,74	100	140
1,75 à 1,84	110	140
1,85 à 1,94	110	150
³ 1,95	120	160

Même pour les patients dont la SC ³ 2 m², la dose totale ne doit jamais dépasser 120 mg par semaine (posologie à 60 mg/ m²) ou 160 mg par semaine (posologie à 80 mg/ m²).

En cas de vomissements dans les quelques heures qui suivent la prise du médicament, ne jamais répéter l'administration de cette dose.

L'expérience clinique n'a révélé aucune différence pertinente des réponses au traitement entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais une sensibilité plus grande de certaines personnes plus âgées ne peut être exclue.

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez l'enfant.

Se référer à la rubrique 4.4 pour l'ajustement de la dose chez les sous-groupes de patients à risque.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation de VINORELBINE orale (cf. rubrique 6.6).

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas de :

- hypersensibilité connue à la vinorelbine ou à d'autres vinca-alcaloïdes,
- pathologie digestive affectant l'absorption de manière importante,
- antécédent de résection chirurgicale étendue de l'estomac ou de l'intestin grêle,
- insuffisance hépatique sévère indépendante du processus tumoral,
- femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (cf. rubriques 4.4 et 4.6),
- au cours de la grossesse,

- allaitement,
- taux de neutrophiles inférieur à $1500/\text{mm}^3$ ou infection sévère actuelle ou récente (dans les 2 semaines),
- en association avec le vaccin contre la fièvre jaune (cf. rubrique 4.5)

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les vaccins vivants atténués, la phénytoïne et l'itraconazole.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde spéciales

VINOURELBINE capsule molle doit être prescrite seulement par un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation de la chimiothérapie.

- Si le patient mâche ou suce la capsule par erreur, lui faire bien se rincer la bouche avec de l'eau ou, de préférence, du sérum physiologique.
- Si la capsule se trouve fendue ou endommagée, son contenu liquide, qui a des propriétés irritantes, pourrait avoir des effets néfastes en cas de contact avec la peau, les muqueuses ou les yeux. Les capsules endommagées ne doivent pas être avalées et elles doivent être rapportées au pharmacien ou au médecin afin d'être détruites de manière appropriée. En cas de contact, faire immédiatement un lavage soigneux avec de l'eau ou, de préférence, du sérum physiologique.

En cas de vomissements dans les quelques heures qui suivent la prise du médicament, ne jamais répéter l'administration de cette dose. Un traitement prophylactique tel que le métoclopramide ou les sétrons par voie orale peut réduire la fréquence de survenue des vomissements.

- La dose administrée doit être déterminée en fonction du bilan hématologique :

Si le nombre de neutrophiles est inférieur à $1500/\text{mm}^3$ et/ou si le nombre de plaquettes est inférieur à $75\,000/\text{mm}^3$, il faut retarder le traitement jusqu'à normalisation de ces paramètres et surveiller le malade, (cf. rubrique 4.2).

- En ce qui concerne l'augmentation de la dose de 60 à $80\text{ mg}/\text{m}^2$ par semaine après la troisième administration, se reporter à la rubrique 4.2.
- En ce qui concerne les administrations à la dose de $80\text{ mg}/\text{m}^2$, si le nombre de neutrophiles est inférieur à $500/\text{mm}^3$ ou s'il est plus d'une fois compris entre 500 et $1000/\text{mm}^3$, il faut non seulement retarder l'administration mais également réduire la dose à $60\text{ mg}/\text{m}^2$ par semaine. Il est possible d'augmenter à nouveau la dose de 60 à $80\text{ mg}/\text{m}^2$ par semaine, (cf. rubrique 4.2).
- Au cours des essais cliniques dans lesquels les traitements ont été débutés à la dose de $80\text{ mg}/\text{m}^2$, quelques patients ont développé des complications à type de neutropénie excessive.

Il est donc recommandé de débuter le traitement à la dose de $60\text{ mg}/\text{m}^2$, puis d'augmenter celle-ci à $80\text{ mg}/\text{m}^2$ si la dose initiale est bien tolérée, comme décrit dans la rubrique 4.2.

- En cas de signes ou symptômes évocateurs d'une infection, il faut procéder sans tarder à des examens.
- En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose.

Précautions particulières d'emploi

- La conduite du traitement doit être effectuée sous contrôle hématologique rigoureux avant chaque administration (détermination du taux d'hémoglobine, du nombre de leucocytes, de neutrophiles et de plaquettes).
- Des précautions particulières sont recommandées chez les patients présentant une pathologie cardiaque ischémique (cf. rubrique 4.8).
- Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, aucune étude prospective n'est disponible permettant d'établir des recommandations pour la réduction de la dose de VINORELBINE capsule molle.
- Etant donné que la vinorelbine n'est éliminée qu'en faible partie par voie rénale, une réduction de la dose de VINORELBINE capsule molle ne se justifie pas sur le plan pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
- Femmes en âge de procréer ou enceinte :

Il importe de vérifier par un test de grossesse, l'absence de grossesse avant l'administration de vinorelbine (cf. rubrique 4.6).

→VINORELBINE capsule molle ne doit pas être administrée en même temps qu'une radiothérapie dont les champs incluent le foie.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'association de VINORELBINE capsule molle avec d'autres médicaments connus pour leur toxicité médullaire est susceptible d'aggraver les effets indésirables myélosuppresseurs.

Interaction avec les aliments : l'ingestion simultanée d'aliments ne modifie pas l'exposition à la vinorelbine.

Interactions communes à tous les cytotoxiques

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Associations contre-indiquées

+ Vaccin contre la fièvre jaune

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées

+ Phénytoïne, fosphénytoïne

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne.

+ Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune).

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Associations à prendre en compte

+ Ciclosporine (décrit pour doxorubicine, étoposide)

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

+ Tacrolimus (par extrapolation à partir de la ciclosporine).

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Interactions spécifiques aux vinca-alcaloïdes

Association déconseillée

+ Itraconazole

Majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique.

Association à prendre en compte

+ Mitomycine C

Risque de majoration de la toxicité pulmonaire de la mitomycine et des vinca-alcaloïdes.

4.6. Grossesse et allaitement

Ce médicament est contre-indiqué (cf. rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer sous Vinorelbine doivent éviter toute grossesse et informer immédiatement le médecin si elles venaient à être enceintes.

Dans les études animales de reproduction, VINORELBINE s'est révélée embryofœtotoxique et tératogène. De fait VINORELBINE capsule molle ne doit pas être administrée lors d'une grossesse. Si la grossesse débute en cours de traitement, une consultation avec un généticien doit être proposée.

Il n'y pas de données concernant le passage de VINORELBINE dans le lait maternel. L'allaitement doit être arrêté avant de commencer le traitement avec Vinorelbine.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

L'incidence globale des effets indésirables a été déterminée à partir d'études cliniques au cours desquelles 210 patients (76 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules et 134 patientes atteintes de cancer du sein) ont reçu le protocole recommandé de VINORELBINE capsule molle en monothérapie (trois premières administrations à la dose de 60 mg/m²/semaine, suivies d'administrations à la dose de 80 mg/m²/semaine).

Système hématopoïétique

· La toxicité limitante est la neutropénie. Une neutropénie de grade 1-2 a été observée chez 24% des patients, et de grade 3 (nombre de neutrophiles compris entre 1000 et 500/mm³) chez 19 % des patients. Une neutropénie de grade 4 (< 500/mm³) a été rapportée chez 23,8% des patients et a été associée à une fièvre supérieure à 38 °C chez 2,9 % des patients. Des complications infectieuses ont été observées chez 15,2 % des patients, mais elles n'ont été sévères (grade 3-4) que chez 5,2 % d'entre eux.

- L'anémie a été fréquente, mais généralement d'intensité légère à modérée (69,5 % des patients ont présenté une anémie de grade 1 ou 2, 4,3 % de grade 3 et 0,5 % de grade 4).
- Des thrombocytopénies ont été observées, mais elles ont rarement été d'intensité sévère (12,9 % des patients ont présenté une thrombocytopénie de grade 1-2).

Système gastro-intestinal

Des événements indésirables de nature digestive ont été rapportés. Il s'agit des événements suivants : nausées (grade 1-2: 70,5 % ; grade 3: 8,6 % ; grade 4 : 0,5 %), vomissements (grade 1-2 : 52,9 % ; grade 3 : 4,3 % ; grade 4 : 3,3 %), diarrhées (grade 1-2: 41,9 % ; grade 3: 2,9 %; grade 4: 2,4 %) et anorexies (grade 1-2: 26,7 % ; grade 3: 4,8 % ; grade 4: 1,0 %). Les symptômes d'intensité sévère ont été rares.

Un traitement prophylactique tel que les sétrons par voie orale ou le métoclopramide peut réduire la fréquence de survenue des vomissements.

Une stomatite d'intensité généralement légère à modérée (grade 1-2) est survenue chez 8,7 % des patients.

Une oesophagite a été observée chez 4,8% des patients (grade 3 : 0,5%).

Système nerveux central et périphérique

Les troubles neurologiques ont généralement été limités à l'abolition des réflexes ostéotendineux (12,4 % des patients, grade 1-2) et ils ont rarement été d'intensité sévère. Un patient a présenté une ataxie de grade 3 partiellement réversible.

Des troubles neuromoteurs ont été observés chez 10,0% des patients (grade 3: 1,0%).

Une constipation d'origine neurologique a été observée chez 11,3 % des patients (grade 1-2 : 10 %) et n'a que rarement évolué jusqu'à l'iléus paralytique (1,4 %).

Un épisode d'iléus paralytique à issue fatale a été rapporté. La prescription de laxatifs peut être appropriée chez les patients qui ont des antécédents de constipation et/ou qui reçoivent un traitement concomitant par morphine ou morphinomimétiques.

Peau

Une alopecie peut apparaître progressivement lors d'un traitement prolongé.

Généralement d'intensité légère, elle peut survenir chez 27,1% des patients (grade 1-2).

Autres effets indésirables

Fatigue (grade1-2 : 19,5 % ; grade 3 : 6,7 %), fièvre (grade 1-2 :12,4%), arthralgies, en particulier douleurs de la mâchoire et myalgies (grade 1-2 : 9,0 %), douleur et en particulier au site de la tumeur grade (1-2 : 5,2%) ont été signalées chez les patients recevant VINORELBINE capsule molle.

Par ailleurs la survenue des effets suivants (observés avec l'administration intraveineuse) ne peut être exclue en cas d'utilisation de la vinorelbine orale comme des autres vinca-alcaloïdes.

Appareil cardio-vasculaire

De rares cas de cardiopathie ischémique (angor, infarctus du myocarde et/ou modifications transitoires de l'électrocardiogramme) ont été rapportés (cf. rubrique 4.4.)

Foie

Des élévations transitoires des enzymes hépatiques, sans symptomatologie clinique, ont été rapportées.

Appareil respiratoire

Comme avec les autres vinca- alcaloïdes, l'administration intraveineuse de VINORELBINE a été associée à une dyspnée, un bronchospasme et de rares cas de pneumopathie interstitielle, en particulier chez les patients traités par VINORELBINE solution injectable en association à la mitomycine.

Peau

Rarement, les vinca-alcaloïdes pourraient induire des réactions cutanées généralisées.

4.9. Surdosage

Expérience humaine

Aucun cas de surdosage en VINORELBINE capsule molle n'a été rapporté ; toutefois, le surdosage en VINORELBINE capsule molle pourrait se traduire par une aplasie médullaire parfois associée à des complications infectieuses avec de la fièvre ou à un iléus paralytique.

Conduite à tenir en cas de surdosage chez l'homme

Les mesures générales de soutien associées à une transfusion sanguine, l'administration de facteurs de croissance ou d'antibiotiques à large spectre doivent être instaurées à la libre appréciation du médecin. Il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage en VINORELBINE capsule molle.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

LO1CA04 VINCA-ALCALOÏDES ET ANALOGUES

(L - Antinéoplasiques et immunomodulateurs)

Antinéoplasique cytotoxique de la famille des vinca-alcaloïdes.

VINORELBINE est un cytotoxique antinéoplasique de la famille des vinca- alcaloïdes mais, au contraire de tous les autres vinca- alcaloïdes, la fraction catharantine de la vinorelbine a subi une modification structurelle. Au niveau moléculaire, elle agit sur l'équilibre dynamique de la tubuline au cœur de l'appareil des microtubules de la cellule.

Elle inhibe la polymérisation de la tubuline et se lie préférentiellement aux microtubules mitotiques, n'affectant les microtubules axonaux qu'à forte concentration. Le pouvoir spiralisant de la tubuline est inférieur à celui de la vincristine.

VINORELBINE bloque la mitose en phase G2-M et provoque la mort cellulaire en interphase ou à la mitose suivante.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, VINORELBINE est rapidement absorbée et le T_{max} est atteint en 1,5 à 3 h, avec une concentration plasmatique maximale (C_{max}) d'environ 130 ng/ml après administration à la dose de 80 mg/m².

La biodisponibilité absolue est d'environ 40 % et l'ingestion simultanée d'aliments ne modifie pas l'exposition à la vinorelbine.

La vinorelbine orale administrée aux doses de 60 et de 80 mg/m² se traduit par une exposition sanguine comparable à celle procurée respectivement par des doses de 25 et de 30 mg/m² de la forme intraveineuse.

La variabilité interindividuelle de l'exposition est équivalente après administration par voie IV et par voie orale.

L'exposition sanguine augmente de manière proportionnelle à la dose.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible (13,5 %), en revanche, la vinorelbine est fortement liée aux cellules sanguines, en particulier aux plaquettes (78 %).

La vinorelbine est largement distribuée dans l'organisme et le volume de distribution à l'état d'équilibre est important, puisqu'il est compris entre 11 et 21 l.kg⁻¹ après administration IV, ce qui témoigne d'une captation tissulaire importante.

La pénétration de la vinorelbine dans les tissus pulmonaires semble importante, comme en témoigne le rapport moyen des concentrations tissu/plasma, détecté par biopsie chirurgicale pulmonaire, qui est supérieur à 300.

La demi-vie d'élimination de la vinorelbine est comprise entre 35 et 40 h.

Vinorelbine orale est principalement excrétée par voie biliaire et faiblement éliminée dans les urines.

La vinorelbine inchangée est le principal composé retrouvé aussi bien dans les urines que dans les fèces. La 4-O-désacétyl-vinorelbine est un métabolite actif détecté dans le sang et éliminé dans la bile.

Le métabolisme de la vinorelbine ne fait intervenir ni glucuroconjugaison ni sulfoconjugaison.

Il sollicite essentiellement l'isoforme CYP3A4 des cytochromes P450. Une forte corrélation a été établie entre l'exposition sanguine à la vinorelbine et la baisse des leucocytes et des neutrophiles.

5.3. Données de sécurité précliniques

Potentiel mutagène et carcinogène

L'interaction de VINORELBINE avec le fuseau achromatique au cours de la mitose peut entraîner une distribution incorrecte des chromosomes. Dans les études animales, VINORELBINE administrée par voie intraveineuse a provoqué une aneuploïdie et une polyploïdie. Il est possible que VINORELBINE puisse également provoquer des effets mutagènes (induction d'une aneuploïdie) chez l'homme.

Les études de carcinogénicité dans lesquelles VINORELBINE a été administrée par voie intraveineuse une fois toutes les deux semaines afin d'éviter les effets toxiques du produit se sont révélées négatives.

Etudes de la reproduction

Dans les études animales de reproduction, VINORELBINE s'est révélée embryofœtotoxique et tératogène. La dose sans effet toxique chez le rat a été de 0,26 mg/kg tous les 3 jours.

Après administration péri ou postnatale chez le rat à une dose de 1,0 mg/kg tous les 3 jours par voie IV, un retard de gain pondéral a été observé dans la descendance jusqu'à la 7^e semaine de vie.

Tolérance pharmacologique

Aucun effet hémodynamique n'a été observé chez des chiens traités à la dose maximale tolérée; seuls des troubles mineurs de la repolarisation, non significatifs, sont apparus comme avec les autres vinca-

alcaloïdes testés. Aucun effet sur le système cardio-vasculaire n'a été observé chez des primates traités par des doses répétées de vinorelbine pendant 39 semaines.

Surdosage chez l'animal

Les symptômes du surdosage chez les animaux testés ont consisté en des pertes de poils, comportement anormal (prostration, somnolence), lésions pulmonaires, perte de poids et divers degrés d'aplasie médullaire.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Ethanol anhydre, eau purifiée, glycérol, macrogol 400

Enveloppe de la capsule : gélatine, glycérol à 85 pour cent, sorbitol / sorbitanes (ANIDRISORB 85/70), oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), triglycérides à chaîne moyenne, PHOSAL 53 MCT (phosphatidylcholine, glycérides, éthanol) .

Encre d'impression comestible : E120, hypromellose, propylèneglycol.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur).

Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 capsule sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium).

6.6. Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

VINORELBINE capsule molle doit être avalée avec de l'eau, sans mâcher ni sucer la capsule. Il est recommandé de prendre la capsule à la fin d'un repas.

VINORELBINE capsule molle doit être administrée exclusivement par voie orale.

Pour des raisons de sécurité, toute capsule inutilisée ou endommagée doit être rapportée au prescripteur ou au pharmacien afin d'être détruite conformément à la procédure habituelle en vigueur pour les substances cytotoxiques.

Pour les modalités d'utilisation et de manipulation de VINORELBINE capsule molle :

Pour ouvrir le conditionnement sécurisé :

- découper la plaquette avec des ciseaux en suivant le trait noir,
- peler doucement le film blanc qui recouvre la plaquette,
- appuyer sur le plastique transparent pour expulser la capsule au travers du feuillet aluminium.

Pour les précautions d'emploi, cf rubrique 4.4.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PIERRE FABRE MEDICAMENT

45, place Abel Gance

92100 BOULOGNE

8. PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

· 365 948-4 : 1 capsule sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Un livret d'information et de suivi destiné au patient est fourni par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Mis à jour : 30/05/2008

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VINORELBINE 30 mg, capsule molle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Vinorelbine..... 30,00 mg

Sous forme de ditartrate de vinorelbine..... 41,55 mg

pour une capsule molle

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Capsule molle de couleur rose, marquée N30.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

La Vinorelbine orale est indiquée en monochimiothérapie et en polychimiothérapie dans le traitement du :

- cancer du poumon non à petites cellules,
- cancer du sein métastatique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale uniquement.

VINORELBINE capsule molle doit être avalée avec de l'eau sans mâcher ni sucer la capsule. Il est recommandé de prendre la capsule à la fin d'un repas.

- En monothérapie :

Le schéma d'administration recommandé est le suivant :

Trois premières administrations :

Dose de 60 mg/m² de surface corporelle, administrée une fois par semaine en une prise unique.

Administrations suivantes :

Au-delà de la troisième administration, il est recommandé d'augmenter la dose de Vinorelbine capsule molle à 80mg/m² une fois par semaine en une prise unique, à l'exception des patients dont le nombre de neutrophiles a chuté une fois au-dessous de 500/mm³ ou plus d'une fois entre 500 et 1000/mm³ au cours des trois premières administrations réalisées à la dose de 60 mg/m².

Nombre de neutrophiles	Neutrophiles	Neutrophiles	Neutrophiles	Neutrophiles
lors des 3 premières	> 1000	≥ 500 et	≥ 500 et	< 500
administrations à		< 1000	< 1000	
60mg/m ² /semaine		(1 épisode)	(2 épisodes)	
Dose recommandée à				
partir de la 4 ^{ème} administration	80	80	60	60

Pour toute administration prévue à la dose de 80mg/m², si le nombre de neutrophiles est inférieur à 500/mm³ ou s'il est plus d'une fois compris entre 500 et 1000/ mm³, il convient de retarder l'administration jusqu'à la normalisation de ce paramètre et de réduire la dose de 80 à 60 mg/m² par semaine.

Nombre de neutrophiles	Neutrophiles	Neutrophiles	Neutrophiles	Neutrophiles
AU DELA DE LA 4 ^{ème}	> 1000	≥ 500 et	≥ 500 et	< 500
ADMINISTRATION A		< 1000	< 1000	
80mg/m ² /semaine		(1 épisode)	(2 épisodes)	
Dose recommandée lors				
de l'administration suivante	80		60	

Il est possible d'augmenter à nouveau la dose de 60 à 80mg/m² par semaine si le nombre de neutrophiles n'est pas inférieur à 500/mm³ ou plus d'une fois compris entre 500 et 1000/mm³ au cours des trois dernières administrations réalisées à 60 mg/m², en accord avec le mode d'administration décrit plus haut.

Si le nombre de neutrophiles est inférieur à 1500/mm³ et/ou si le nombre de plaquettes est compris entre 75 000 et 100 000/ mm³, il faut retarder le traitement jusqu'à normalisation de ces paramètres et surveiller le malade, (cf. rubrique 4.4).

· En polychimiothérapie :

Les résultats des essais cliniques démontrent qu'une dose per os de 80 mg/m² correspond à une dose IV de 30 mg/m² et qu'une dose per os de 60 mg/m² correspond à une dose IV de 25 mg/m².

Pour les protocoles d'association, la dose et le schéma thérapeutique seront adaptés sur cette base.

Des capsules de différents dosages (20, 30, 40, 80 mg) sont disponibles afin de pouvoir choisir l'association adéquate pour obtenir la posologie souhaitée. Le tableau suivant donne la dose requise en fonction des intervalles de surface corporelle (SC).

SC (m ²)	60 mg/m ² dose (mg)	80 mg/m ² dose (mg)
0,95 à 1,0	60	80
1,05 à 1,14	70	90
1,15 à 1,24	70	100
1,25 à 1,34	80	100
1,35 à 1,44	80	110
1,45 à 1,54	90	120
1,55 à 1,64	100	130
1,65 à 1,74	100	140
1,75 à 1,84	110	140
1,85 à 1,94	110	150
³ 1,95	120	160

Même pour les patients dont la SC ³ 2 m², la dose totale ne doit jamais dépasser 120 mg par semaine (posologie à 60 mg/ m²) ou 160 mg par semaine (posologie à 80 mg/ m²).

En cas de vomissements dans les quelques heures qui suivent la prise du médicament, ne jamais répéter l'administration de cette dose.

L'expérience clinique n'a révélé aucune différence pertinente des réponses au traitement entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais une sensibilité plus grande de certaines personnes plus âgées ne peut être exclue.

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez l'enfant.

Se référer à la rubrique 4.4 pour l'ajustement de la dose chez les sous-groupes de patients à risque.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation de VINORELBINE orale (cf. rubrique 6.6).

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas de :

- hypersensibilité connue à la vinorelbine ou à d'autres vinca-alcaloïdes,
- pathologie digestive affectant l'absorption de manière importante,
- antécédent de résection chirurgicale étendue de l'estomac ou de l'intestin grêle,
- insuffisance hépatique sévère indépendante du processus tumoral,
- femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (cf. rubriques 4.4 et 4.6),
- au cours de la grossesse,

- allaitement,
- taux de neutrophiles inférieur à $1500/\text{mm}^3$ ou infection sévère actuelle ou récente (dans les 2 semaines),
- en association avec le vaccin contre la fièvre jaune (cf. rubrique 4.5)

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les vaccins vivants atténués, la phénytoïne et l'itraconazole.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde spéciales

VINOURELBINE capsule molle doit être prescrite seulement par un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation de la chimiothérapie.

- Si le patient mâche ou suce la capsule par erreur, lui faire bien se rincer la bouche avec de l'eau ou, de préférence, du sérum physiologique.
- Si la capsule se trouve fendue ou endommagée, son contenu liquide, qui a des propriétés irritantes, pourrait avoir des effets néfastes en cas de contact avec la peau, les muqueuses ou les yeux. Les capsules endommagées ne doivent pas être avalées et elles doivent être rapportées au pharmacien ou au médecin afin d'être détruites de manière appropriée. En cas de contact, faire immédiatement un lavage soigneux avec de l'eau ou, de préférence, du sérum physiologique.

En cas de vomissements dans les quelques heures qui suivent la prise du médicament, ne jamais répéter l'administration de cette dose. Un traitement prophylactique tel que le métoclopramide ou les sétrons par voie orale peut réduire la fréquence de survenue des vomissements.

- La dose administrée doit être déterminée en fonction du bilan hématologique :

Si le nombre de neutrophiles est inférieur à $1500/\text{mm}^3$ et/ou si le nombre de plaquettes est inférieur à $75\,000/\text{mm}^3$, il faut retarder le traitement jusqu'à normalisation de ces paramètres et surveiller le malade, (cf. rubrique 4.2).

- En ce qui concerne l'augmentation de la dose de 60 à $80\text{ mg}/\text{m}^2$ par semaine après la troisième administration, se reporter à la rubrique 4.2.
- En ce qui concerne les administrations à la dose de $80\text{ mg}/\text{m}^2$, si le nombre de neutrophiles est inférieur à $500/\text{mm}^3$ ou s'il est plus d'une fois compris entre 500 et $1000/\text{mm}^3$, il faut non seulement retarder l'administration mais également réduire la dose à $60\text{ mg}/\text{m}^2$ par semaine. Il est possible d'augmenter à nouveau la dose de 60 à $80\text{ mg}/\text{m}^2$ par semaine, (cf. rubrique 4.2).
- Au cours des essais cliniques dans lesquels les traitements ont été débutés à la dose de $80\text{ mg}/\text{m}^2$, quelques patients ont développé des complications à type de neutropénie excessive.

Il est donc recommandé de débuter le traitement à la dose de $60\text{ mg}/\text{m}^2$, puis d'augmenter celle-ci à $80\text{ mg}/\text{m}^2$ si la dose initiale est bien tolérée, comme décrit dans la rubrique 4.2.

- En cas de signes ou symptômes évocateurs d'une infection, il faut procéder sans tarder à des examens.
- En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose.

Précautions particulières d'emploi

- La conduite du traitement doit être effectuée sous contrôle hématologique rigoureux avant chaque administration (détermination du taux d'hémoglobine, du nombre de leucocytes, de neutrophiles et de plaquettes).
- Des précautions particulières sont recommandées chez les patients présentant une pathologie cardiaque ischémique (cf. rubrique 4.8).
- Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, aucune étude prospective n'est disponible permettant d'établir des recommandations pour la réduction de la dose de VINORELBINE capsule molle.
- Etant donné que la vinorelbine n'est éliminée qu'en faible partie par voie rénale, une réduction de la dose de VINORELBINE capsule molle ne se justifie pas sur le plan pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
- Femmes en âge de procréer ou enceinte :

Il importe de vérifier par un test de grossesse, l'absence de grossesse avant l'administration de vinorelbine (cf. rubrique 4.6).

→VINORELBINE capsule molle ne doit pas être administrée en même temps qu'une radiothérapie dont les champs incluent le foie.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'association de VINORELBINE capsule molle avec d'autres médicaments connus pour leur toxicité médullaire est susceptible d'aggraver les effets indésirables myélosuppresseurs.

Interaction avec les aliments : l'ingestion simultanée d'aliments ne modifie pas l'exposition à la vinorelbine.

Interactions communes à tous les cytotoxiques

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Associations contre-indiquées

+ Vaccin contre la fièvre jaune

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées

+ Phénytoïne, fosphénytoïne

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne.

+ Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune).

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Associations à prendre en compte

+ Ciclosporine (décrit pour doxorubicine, étoposide)

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

+ Tacrolimus (par extrapolation à partir de la ciclosporine).

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Interactions spécifiques aux vinca-alcaloïdes

Association déconseillée

+ Itraconazole

Majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique.

Association à prendre en compte

+ Mitomycine C

Risque de majoration de la toxicité pulmonaire de la mitomycine et des vinca-alcaloïdes.

4.6. Grossesse et allaitement

Ce médicament est contre-indiqué (cf. rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer sous Vinorelbine doivent éviter toute grossesse et informer immédiatement le médecin si elles venaient à être enceintes.

Dans les études animales de reproduction, VINORELBINE s'est révélée embryofœtotoxique et tératogène. De fait VINORELBINE capsule molle ne doit pas être administrée lors d'une grossesse. Si la grossesse débute en cours de traitement, une consultation avec un généticien doit être proposée.

Il n'y a pas de données concernant le passage de VINORELBINE dans le lait maternel. L'allaitement doit être arrêté avant de commencer le traitement avec Vinorelbine.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

L'incidence globale des effets indésirables a été déterminée à partir d'études cliniques au cours desquelles 210 patients (76 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules et 134 patientes atteintes de cancer du sein) ont reçu le protocole recommandé de VINORELBINE capsule molle en monothérapie (trois premières administrations à la dose de 60 mg/m²/semaine, suivies d'administrations à la dose de 80 mg/m²/semaine).

Système hématopoïétique

· La toxicité limitante est la neutropénie. Une neutropénie de grade 1-2 a été observée chez 24% des patients, et de grade 3 (nombre de neutrophiles compris entre 1000 et 500/mm³) chez 19 % des patients. Une neutropénie de grade 4 (< 500/mm³) a été rapportée chez 23,8% des patients et a été associée à une fièvre supérieure à 38 °C chez 2,9 % des patients. Des complications infectieuses ont été observées chez 15,2 % des patients, mais elles n'ont été sévères (grade 3-4) que chez 5,2 % d'entre eux.

- L'anémie a été fréquente, mais généralement d'intensité légère à modérée (69,5 % des patients ont présenté une anémie de grade 1 ou 2, 4,3 % de grade 3 et 0,5 % de grade 4).
- Des thrombocytopénies ont été observées, mais elles ont rarement été d'intensité sévère (12,9 % des patients ont présenté une thrombocytopénie de grade 1-2).

Système gastro-intestinal

Des événements indésirables de nature digestive ont été rapportés. Il s'agit des événements suivants : nausées (grade 1-2: 70,5 % ; grade 3: 8,6 % ; grade 4 : 0,5 %), vomissements (grade 1-2 : 52,9 % ; grade 3 : 4,3 % ; grade 4 : 3,3 %), diarrhées (grade 1-2: 41,9 % ; grade 3: 2,9 %; grade 4: 2,4 %) et anorexies (grade 1-2: 26,7 % ; grade 3: 4,8 % ; grade 4: 1,0 %). Les symptômes d'intensité sévère ont été rares.

Un traitement prophylactique tel que les sétrons par voie orale ou le métoclopramide peut réduire la fréquence de survenue des vomissements.

Une stomatite d'intensité généralement légère à modérée (grade 1-2) est survenue chez 8,7 % des patients.

Une oesophagite a été observée chez 4,8% des patients (grade 3 : 0,5%).

Système nerveux central et périphérique

Les troubles neurologiques ont généralement été limités à l'abolition des réflexes ostéotendineux (12,4 % des patients, grade 1-2) et ils ont rarement été d'intensité sévère. Un patient a présenté une ataxie de grade 3 partiellement réversible.

Des troubles neuromoteurs ont été observés chez 10,0% des patients (grade 3: 1,0%).

Une constipation d'origine neurologique a été observée chez 11,3 % des patients (grade 1-2 : 10 %) et n'a que rarement évolué jusqu'à l'iléus paralytique (1,4 %).

Un épisode d'iléus paralytique à issue fatale a été rapporté. La prescription de laxatifs peut être appropriée chez les patients qui ont des antécédents de constipation et/ou qui reçoivent un traitement concomitant par morphine ou morphinomimétiques.

Peau

Une alopecie peut apparaître progressivement lors d'un traitement prolongé.

Généralement d'intensité légère, elle peut survenir chez 27,1% des patients (grade 1-2).

Autres effets indésirables

Fatigue (grade1-2 : 19,5 % ; grade 3 : 6,7 %), fièvre (grade 1-2 :12,4%), arthralgies, en particulier douleurs de la mâchoire et myalgies (grade 1-2 : 9,0 %), douleur et en particulier au site de la tumeur grade (1-2 : 5,2%) ont été signalées chez les patients recevant VINORELBINE capsule molle.

Par ailleurs la survenue des effets suivants (observés avec l'administration intraveineuse) ne peut être exclue en cas d'utilisation de la vinorelbine orale comme des autres vinca-alcaloïdes.

Appareil cardio-vasculaire

De rares cas de cardiopathie ischémique (angor, infarctus du myocarde et/ou modifications transitoires de l'électrocardiogramme) ont été rapportés (cf. rubrique 4.4.)

Foie

Des élévations transitoires des enzymes hépatiques, sans symptomatologie clinique, ont été rapportées.

Appareil respiratoire

Comme avec les autres vinca- alcaloïdes, l'administration intraveineuse de VINORELBINE a été associée à une dyspnée, un bronchospasme et de rares cas de pneumopathie interstitielle, en particulier chez les patients traités par VINORELBINE solution injectable en association à la mitomycine.

Peau

Rarement, les vinca-alcaloïdes pourraient induire des réactions cutanées généralisées.

4.9. Surdosage

Expérience humaine

Aucun cas de surdosage en VINORELBINE capsule molle n'a été rapporté ; toutefois, le surdosage en VINORELBINE capsule molle pourrait se traduire par une aplasie médullaire parfois associée à des complications infectieuses avec de la fièvre ou à un iléus paralytique.

Conduite à tenir en cas de surdosage chez l'homme

Les mesures générales de soutien associées à une transfusion sanguine, l'administration de facteurs de croissance ou d'antibiotiques à large spectre doivent être instaurées à la libre appréciation du médecin. Il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage en VINORELBINE capsule molle.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

LO1CA04 VINCA-ALCALOÏDES ET ANALOGUES

(L - Antinéoplasiques et immunomodulateurs)

Antinéoplasique cytotoxique de la famille des vinca-alcaloïdes.

VINORELBINE est un cytotoxique antinéoplasique de la famille des vinca- alcaloïdes mais, au contraire de tous les autres vinca- alcaloïdes, la fraction catharantine de la vinorelbine a subi une modification structurelle. Au niveau moléculaire, elle agit sur l'équilibre dynamique de la tubuline au cœur de l'appareil des microtubules de la cellule.

Elle inhibe la polymérisation de la tubuline et se lie préférentiellement aux microtubules mitotiques, n'affectant les microtubules axonaux qu'à forte concentration. Le pouvoir spiralisant de la tubuline est inférieur à celui de la vincristine.

VINORELBINE bloque la mitose en phase G2-M et provoque la mort cellulaire en interphase ou à la mitose suivante.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, VINORELBINE est rapidement absorbée et le T_{max} est atteint en 1,5 à 3 h, avec une concentration plasmatique maximale (C_{max}) d'environ 130 ng/ml après administration à la dose de 80 mg/m².

La biodisponibilité absolue est d'environ 40 % et l'ingestion simultanée d'aliments ne modifie pas l'exposition à la vinorelbine.

La vinorelbine orale administrée aux doses de 60 et de 80 mg/m² se traduit par une exposition sanguine comparable à celle procurée respectivement par des doses de 25 et de 30 mg/m² de la forme intraveineuse.

La variabilité interindividuelle de l'exposition est équivalente après administration par voie IV et par voie orale.

L'exposition sanguine augmente de manière proportionnelle à la dose.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible (13,5 %), en revanche, la vinorelbine est fortement liée aux cellules sanguines, en particulier aux plaquettes (78 %).

La vinorelbine est largement distribuée dans l'organisme et le volume de distribution à l'état d'équilibre est important, puisqu'il est compris entre 11 et 21 l.kg⁻¹ après administration IV, ce qui témoigne d'une captation tissulaire importante.

La pénétration de la vinorelbine dans les tissus pulmonaires semble importante, comme en témoigne le rapport moyen des concentrations tissu/plasma, détecté par biopsie chirurgicale pulmonaire, qui est supérieur à 300.

La demi-vie d'élimination de la vinorelbine est comprise entre 35 et 40 h.

Vinorelbine orale est principalement excrétée par voie biliaire et faiblement éliminée dans les urines.

La vinorelbine inchangée est le principal composé retrouvé aussi bien dans les urines que dans les fèces. La 4-O-désacétyl-vinorelbine est un métabolite actif détecté dans le sang et éliminé dans la bile.

Le métabolisme de la vinorelbine ne fait intervenir ni glucuroconjugaison ni sulfoconjugaison.

Il sollicite essentiellement l'isoforme CYP3A4 des cytochromes P450. Une forte corrélation a été établie entre l'exposition sanguine à la vinorelbine et la baisse des leucocytes et des neutrophiles.

5.3. Données de sécurité précliniques

Potentiel mutagène et carcinogène

L'interaction de VINORELBINE avec le fuseau achromatique au cours de la mitose peut entraîner une distribution incorrecte des chromosomes. Dans les études animales, VINORELBINE administrée par voie intraveineuse a provoqué une aneuploïdie et une polyploïdie. Il est possible que VINORELBINE puisse également provoquer des effets mutagènes (induction d'une aneuploïdie) chez l'homme.

Les études de carcinogénicité dans lesquelles VINORELBINE a été administrée par voie intraveineuse une fois toutes les deux semaines afin d'éviter les effets toxiques du produit se sont révélées négatives.

Etudes de la reproduction

Dans les études animales de reproduction, VINORELBINE s'est révélée embryofœtotoxique et tératogène. La dose sans effet toxique chez le rat a été de 0,26 mg/kg tous les 3 jours.

Après administration péri ou postnatale chez le rat à une dose de 1,0 mg/kg tous les 3 jours par voie IV, un retard de gain pondéral a été observé dans la descendance jusqu'à la 7^e semaine de vie.

Tolérance pharmacologique

Aucun effet hémodynamique n'a été observé chez des chiens traités à la dose maximale tolérée; seuls des troubles mineurs de la repolarisation, non significatifs, sont apparus comme avec les autres vinca-

alcaloïdes testés. Aucun effet sur le système cardio-vasculaire n'a été observé chez des primates traités par des doses répétées de vinorelbine pendant 39 semaines.

Surdosage chez l'animal

Les symptômes du surdosage chez les animaux testés ont consisté en des pertes de poils, comportement anormal (prostration, somnolence), lésions pulmonaires, perte de poids et divers degrés d'aplasie médullaire.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Ethanol anhydre, eau purifiée, glycérol, macrogol 400

Enveloppe de la capsule : gélatine, glycérol à 85 pour cent, sorbitol / sorbitanes (ANIDRISORB 85/70), oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171), triglycérides à chaîne moyenne, PHOSAL 53 MCT (phosphatidylcholine, glycérides, éthanol) .

Encre d'impression comestible : E120, hypromellose, propylèneglycol.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur).

Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 capsule sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium).

6.6. Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

VINORELBINE capsule molle doit être avalée avec de l'eau, sans mâcher ni sucer la capsule. Il est recommandé de prendre la capsule à la fin d'un repas.

VINORELBINE capsule molle doit être administrée exclusivement par voie orale.

Pour des raisons de sécurité, toute capsule inutilisée ou endommagée doit être rapportée au prescripteur ou au pharmacien afin d'être détruite conformément à la procédure habituelle en vigueur pour les substances cytotoxiques.

Pour les modalités d'utilisation et de manipulation de VINORELBINE capsule molle :

Pour ouvrir le conditionnement sécurisé :

- découper la plaquette avec des ciseaux en suivant le trait noir,
- peler doucement le film blanc qui recouvre la plaquette,
- appuyer sur le plastique transparent pour expulser la capsule au travers du feuillet aluminium.

Pour les précautions d'emploi, cf rubrique 4.4.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PIERRE FABRE MEDICAMENT

45, place Abel Gance

92100 BOULOGNE

8. PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

· 365 949-0 : 1 capsule sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Un livret d'information et de suivi destiné au patient est fourni par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.