

DÉCEMBRE 2024

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/ Synthèse

TRAITEMENTS DE 1^{RE} LIGNE DU CBNPC MÉTASTATIQUE SANS ADDICTION ONCOGÉNIQUE

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

La coordination scientifique de l'élaboration de ces recommandations a été réalisée par l'INCa.

La Société de pneumologie de langue française (SPLF) et le Groupe d'oncologie de langue française (GOLF), l'Association française des infirmier(es) de cancérologie (AFIC), l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT), la Société française du cancer (SFC), la Société francophone de chirurgie oncologique (SFCO), la Société francophone d'oncogériatrie (SoFOG), la Société française de pharmacie oncologique (SFPO), la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), les DSRC, la Ligue contre le cancer et l'association De l'Air ! ont été associés à ce travail.

Les recommandations ne peuvent envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent donc se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de son patient.

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L.1415-2 du code de la santé publique et a reçu l'avis favorable de la commission des expertises de l'Institut national du cancer le 09/12/2024.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2024-69 en date du 12/12/2024, publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut¹.

¹ <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Registre-d-actes>

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS	4
INTRODUCTION	5
OBJECTIFS ET CIBLES	6
PRÉAMBULE	7
RECOMMANDATIONS	8
TRAITEMENT SELON L'EXPRESSION DE PD-L1	8
TRAITEMENT SELON LES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS.....	9
TRAITEMENT SELON L'EXTENSION DE LA MALADIE ET LA LOCALISATION MÉTASTATIQUE.....	13
ARBRES DE DÉCISION	15
LISTE DES ARBRES DE DÉCISION	15
ARBRE 1. TRAITEMENTS DE 1 ^{RE} LIGNE DES CBNPC NON ÉPIDERMOÏDES AU STADE MÉTASTATIQUE, SANS ADDICTION ONCOGÉNIQUE	16
ARBRE 2. TRAITEMENTS DE 1 ^{RE} LIGNE DES CBNPC ÉPIDERMOÏDES AU STADE MÉTASTATIQUE, SANS ADDICTION ONCOGÉNIQUE	18
MÉTHODE	20
GROUPE DE TRAVAIL, COORDINATION ET EXPERTS RELECTEURS	22

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ALK : *anaplastic lymphoma kinase*

AMM : autorisation de mise sur le marché

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

BRAF : *B-Raf Proto-Oncogene*

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CNHIM : Centre national hospitalier d'information sur le médicament

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CTLA-4 : *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*

DFG : débit de filtration glomérulaire

DPI : déclaration publique d'intérêts.

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*

EGFR : *epidermal growth factor receptor*

EMA : Agence européenne des médicaments (*European Medicine Agency*)

HAS : Haute Autorité de santé

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

PD-1 : *programmed cell death 1*

PD-L1 : *programmed death-ligand 1*

PS : indice de performance (*performance status*)

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RET : *Ret Proto-Oncogene*

ROS : *Proto-Oncogene, Receptor Tyrosine Kinase*

VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor*)

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

Les cancers bronchopulmonaires représentent les 3^e cancers les plus fréquents en termes d'incidence sur le territoire français. Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués a été estimé à 52 777 en 2023, avec une incidence plus importante chez les hommes (33 438) que chez les femmes (19 339). Si le nombre de nouveaux cas se stabilise depuis plusieurs années dans la population masculine, il est en forte progression dans la population féminine avec une hausse des diagnostics de 4,3 % par an entre 2010 et 2023².

Les cancers bronchopulmonaires font partie des cancers dits « de mauvais pronostic » et représentent la 1^{re} cause de décès par cancer en France². Concernant les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), qui représentent 85 % des cas de cancers bronchopulmonaires, la survie nette à 5 ans chez les patients diagnostiqués entre 2010 et 2015 était de 23 % pour les adénocarcinomes et de 21 % pour les carcinomes épidermoïdes^{3,4}.

Le stade au diagnostic constitue un facteur pronostique majeur. Malheureusement, ces cancers demeurent le plus souvent diagnostiqués à un stade avancé^{3,4} : selon une étude de cohorte prospective (KBP 2020) menée sur 8 999 patients ayant reçu un diagnostic de CBNPC pendant l'année 2020 en France, 57,6 % présentaient un stade métastatique d'emblée⁵.

Néanmoins, des résultats encourageants ont été observés ces dernières années, avec un taux de survie globale à 2 ans rapporté par l'étude KBP-2020 ayant plus que doublé en 20 ans, toutes histologies de CBNPC confondues.⁶ De manière associée, la mise en évidence de biomarqueurs et d'altérations moléculaires au niveau des cellules cancéreuses a permis non seulement de mieux comprendre les mécanismes ayant participé au développement de la maladie, mais aussi de développer des thérapies qui constituent le socle d'une médecine de plus en plus personnalisée en oncologie thoracique.

À l'échelle nationale, les précédentes conduites à tenir cliniques pour traiter les CBNPC au stade métastatique ont été publiées en 2015 au sein d'un Référentiel national de RCP élaboré avec le soutien de l'Institut national du cancer et coordonnés par les réseaux de cancérologie de Franche-Comté (ONCOLIE), de Rhône-Alpes (Réseau Espace Santé Cancer) et de Lorraine (ONCOLOR). Depuis, de nouvelles spécialités médicamenteuses reposant sur des modes d'action innovants sont venues enrichir la stratégie thérapeutique. C'est notamment le cas des immunothérapies qui, pour les formes sans addiction oncogénique, ont permis de redéfinir les protocoles thérapeutiques dès la 1^{re} ligne de traitement.

Ce document reprend les conduites à tenir cliniques issues de l'expertise. L'intégralité des éléments de l'expertise est détaillée dans le thésaurus, disponible au téléchargement sur le site de l'Institut national du cancer (e-cancer.fr).

² Panorama des cancers en France, édition 2024, Institut national du cancer, septembre 2024.

³ Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Poumon, cancers épidermoïdes, Institut national du cancer, mars 2021. Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim.

⁴ Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Poumon, adénocarcinomes, Institut national du cancer, mars 2021. Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim.

⁵ Debieuvre D *et al.* Lung cancer trends and tumor characteristic changes over 20 years (2000–2020): Results of three French consecutive nationwide prospective cohorts' studies. *The Lancet Regional Health – Europe.* 2022;22:100492.

⁶ Étude KBP-2020. Données présentées lors du 27^e Congrès de Pneumologie de Langue Française (2023) et non publiées dans une revue scientifique à la date de publication de cette synthèse.

OBJECTIFS ET CIBLES

Face aux nombreuses évolutions thérapeutiques apportées ces dernières années dans la prise en soins des CBNPC, la SPLF a sollicité l'Institut national du cancer afin de produire des recommandations de bonnes pratiques cliniques actualisées.

Ces recommandations ont pour objectif de définir et d'actualiser les stratégies thérapeutiques, en lien avec les nouveaux traitements disponibles et sur la base des nouvelles données publiées, afin de disposer au niveau national de conduites à tenir cliniques consensuelles et à jour dans le cadre de la 1^{re} ligne de traitement des CBNPC métastatiques sans addiction oncogénique.

Ces recommandations concernent les patients adultes présentant un CBNPC diagnostiqué au stade métastatique, sans addiction oncogénique et non prétraités par un traitement systémique.

Elles sont destinées aux professionnels de santé qui prescrivent et/ou réalisent les traitements et aux professionnels impliqués dans le parcours de soins de ces patients, notamment les pneumo-oncologues, oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, chirurgiens, radiologues, anatomopathologistes et biologistes.

Il est rappelé que les recommandations ne permettent pas d'envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de son patient, alimentés par les avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

La participation des patients à des essais cliniques doit être encouragée. La mise en œuvre d'études permettant de répondre aux questions pour lesquelles la littérature scientifique disponible est encore parcellaire doit également être encouragée.

Le recours aux différentes ressources en soins oncologiques de support, au médecin généraliste, à des équipes spécialisées en soins de support et aux autres professionnels de premier recours (tabacologue, diététicien, pharmacien, IDE, travailleur social, psychiatre/psychologue, kinésithérapeute, professionnel de santé diplômé en sexologie, etc.) doit être suffisamment précoce et anticipé. Ce souci d'anticipation doit être régulier pour le soulagement des symptômes physiques (douleurs liées à la tumeur, aux traitements ou à des métastases, asthénie, dénutrition, troubles de la sexualité, etc.) et des souffrances psychologiques, sociofamiliales et existentielles.

Le répertoire des spécialités de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) contient les résumés des caractéristiques des produits (RCP) et y recense les interactions médicamenteuses, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-autorisation de mise sur le marché (AMM), ainsi que les règles de bon usage des médicaments. Les professionnels de santé doivent s'y référer pour tout renseignement spécifique sur un médicament donné. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments⁷ ou sur le site de l'Agence européenne des médicaments (EMA)⁸.

La liste exhaustive des interactions médicamenteuses des classes thérapeutiques citées dans le référentiel peut être consultée sur le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM⁹.

⁷ La base de données publique des médicaments est consultable sur le site du ministère chargé de la santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

⁹ Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM est consultable via le lien suivant : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thésaurus-des-interactions-médicamenteuses-1>

En cas d'effet indésirable, d'erreur médicamenteuse ou de mésusage d'un médicament, il est nécessaire de réaliser une déclaration auprès du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique. Les patients peuvent déclarer eux-mêmes un effet indésirable auprès de l'ANSM¹⁰ (rubrique « déclarer un effet indésirable ») ou bien sur le site du ministère de la Santé et de l'Accès aux soins¹¹.

L'Institut national du cancer publie également des référentiels de prévention et de gestion des effets indésirables des médicaments anticancéreux. Le référentiel « Immunothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire » concerne plusieurs médicaments pouvant intervenir dans les traitements de 1^{re} ligne des CBNPC métastatiques sans addiction oncogénique. Ces référentiels à destination des professionnels de santé sont disponibles sur le site e-cancer.fr (rubrique « médicaments »)¹².

Enfin, le détail des protocoles de chimiothérapie est disponible notamment dans les référentiels régionaux de bonnes pratiques cliniques et les publications du Centre national hospitalier d'information sur le médicament (CNHIM).

PRÉAMBULE

DÉFINITIONS GÉNÉRALES

Classification utilisée pour la définition du stade métastatique

La 8^e édition de la classification TNM est utilisée. Le stade métastatique correspond au stade IV tel que défini dans la classification et regroupe les stades IV-A (tout M1a et M1b) et IV-B (tout M1c).

Échelle utilisée pour les indices de performance

Les indices de performance (ou « *performance status* », PS) décrits dans cette synthèse correspondent aux grades de l'échelle d'indice de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

RAPPEL DES PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE STANDARDS INDIQUÉS EN 1^{RE} LIGNE DE TRAITEMENT DU CBNPC MÉTASTATIQUE SANS ADDICTION ONCOGÉNIQUE

Cette expertise étant construite sur une synthèse des données de la science publiées entre le 1^{er} janvier 2013 et le 20 février 2024, elle ne revient pas sur les données publiées antérieurement concernant les protocoles de chimiothérapie conventionnelle administrés en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique.

Le groupe de travail rappelle que les protocoles de chimiothérapie conventionnelle administrés en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique reposent sur des doublets de chimiothérapie à base de sels de platine^{13,14}.

¹⁰ <https://ansm.sante.fr>

¹¹ <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr>

¹² <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments>

¹³ Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules. 20^e édition. Mise à jour 2024.

¹⁴ Référence ONCOLOGIK (domaine DSRC) – Cancer Bronchique Non à Petites Cellules. Janvier 2024.

RECOMMANDATIONS

LÉGENDES

- Conduites à tenir recommandées
- Conduites à tenir non recommandées ou impossibilité d'émettre une recommandation par absence de données ou données insuffisantes

Les recommandations de bonnes pratiques cliniques présentées tiennent compte de la synthèse de la littérature et des stratégies thérapeutiques disponibles en France à la date de publication de ce document.

Ces dernières reposent sur les spécialités suivantes :

- **Pour les immunothérapies administrées en monothérapie** : le pembrolizumab, le cemiplimab et l'atezolizumab (formes épidermoïdes et non épidermoïdes).
- **Pour les combinaisons thérapeutiques contenant de l'immunothérapie** : l'association pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed (formes non épidermoïdes) et l'association pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel (formes épidermoïdes).
- **Pour les monochimiothérapies** : le carboplatine, le cisplatine, la gemcitabine, la vinorelbine, le paclitaxel, le docétaxel (formes épidermoïdes et non épidermoïdes) et le pemetrexed (formes non épidermoïdes).
- **Pour les doublets de chimiothérapie à base de sels de platine** : les doublets carboplatine/paclitaxel, cisplatine/paclitaxel, carboplatine/gemcitabine, cisplatine/gemcitabine, carboplatine/vinorelbine, cisplatine/vinorelbine, carboplatine/docétaxel, cisplatine/docétaxel (formes épidermoïdes et non épidermoïdes) et les doublets carboplatine/pemetrexed et cisplatine/pemetrexed (formes non épidermoïdes).
- **Pour les anti-VEGF** : le bevacizumab (formes non épidermoïdes).

Le détail des protocoles de chimiothérapie est disponible notamment dans les référentiels régionaux de bonnes pratiques cliniques et les publications du CNHIM.

Le groupe de travail rappelle que les recommandations de bonnes pratiques cliniques présentées portent sur :

- **Les populations sans addiction oncogénique EGFR, ALK, ROS, BRAF-V600E et RET**. Les analyses moléculaires correspondantes doivent être réalisées lors du bilan diagnostique afin de privilégier, en cas d'anomalie identifiée, une alternative de traitement par thérapie ciblée en 1^{re} ligne de traitement.

TRAITEMENT SELON L'EXPRESSION DE PD-L1

RAPPEL

Le groupe de travail rappelle que ces recommandations de bonnes pratiques cliniques portent sur :

- **Les populations avec la situation clinique la plus favorable (PS 0-1, non âgé (< 70 ans), sans comorbidité limitante)**. Des conduites à tenir pour le traitement des patients avec des situations cliniques spécifiques (patients âgés, PS ≥ 2 , avec des comorbidités, des comédications ou des localisations métastatiques particulières) sont proposées dans les rubriques présentant les traitements selon les caractéristiques des patients (page 9) et selon l'extension de la maladie et la localisation métastatique (page 13).

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE EXPRESSION DE PD-L1 ≥ 50 %

- Une immunothérapie en monothérapie (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab) est recommandée en 1^{re} intention (Grade A)¹⁵.
- Une association de chimiothérapie et d'immunothérapie (pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed dans les formes non épidermoïdes et pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel dans les formes épidermoïdes) est recommandée en 1^{re} intention (Grade B)¹⁵.
- Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur la stratégie à privilégier en 1^{re} ligne entre ces deux schémas thérapeutiques¹⁶.
- Le profil de toxicité doit être pris en compte lors du choix entre ces deux stratégies thérapeutiques en 1^{re} ligne (Avis d'experts).

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE EXPRESSION DE PD-L1 < 50 %

- Une association de chimiothérapie et d'immunothérapie (pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed dans les formes non épidermoïdes et pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel dans les formes épidermoïdes) est recommandée en 1^{re} intention (Grade B)¹⁵.
- L'immunothérapie en monothérapie n'est pas recommandée (Grade B).

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ DES PATIENTS NON ÉLIGIBLES À L'IMMUNOTHÉRAPIE

- Le recours à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine est recommandé¹⁷.
- L'adjonction de bevacizumab à la chimiothérapie de 1^{re} ligne peut être proposée chez les patients avec un CBNPC non épidermoïde et en l'absence de contre-indication¹⁷.

TRAITEMENT SELON LES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

En complément des présentes recommandations de bonnes pratiques cliniques, le référentiel **Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux « Immunothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire »** présente des informations et conduites à tenir cliniques relatives aux populations particulières suivantes traitées par anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4 : patients présentant une maladie auto-immune préexistante, patients insuffisants rénaux ou dialysés, patients transplantés d'organe solide, patients ayant des antécédents d'infection chronique, patients âgés¹⁸.

¹⁵ Conformément aux RCP d'AMM de ces médicaments : - la dose recommandée de pembrolizumab chez les adultes est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée par perfusion intraveineuse (pour une utilisation en association, voir les RCP des traitements concomitants) ; - la dose recommandée d'atezolizumab est soit de 840 mg toutes les 2 semaines, soit de 1 200 mg toutes les 3 semaines, soit 1 680 mg toutes les 4 semaines, administrée par perfusion intraveineuse ; - la dose recommandée de cemiplimab est de 350 mg toutes les 3 semaines, administrée par perfusion intraveineuse.

¹⁶ Dans l'attente des résultats de l'étude GFPC 01-2020 PERSEE, étude de phase III multicentrique et randomisée, dont l'objectif est de comparer l'association pembrolizumab/chimiothérapie au pembrolizumab en monothérapie en 1^{re} ligne de traitement des CBNPC métastatiques sans addiction oncogénique caractérisés par une expression de PD-L1 ≥ 50 %, et non publiée à la date de publication de cette synthèse.

¹⁷ Institut national du cancer. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP. Mars 2015. Les conduites à tenir cliniques associées ne sont pas assorties d'un grade car ce document est un référentiel, type d'expertise pour lequel la méthodologie d'élaboration ne prévoit ni niveaux de preuves, ni grade.

¹⁸ Ce référentiel est disponible sur le site e-cancer.fr (rubrique Médicaments) : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments>.

RAPPELS

- Le groupe de travail rappelle que la coexistence de plusieurs des caractéristiques suivantes chez certains patients peut amener à moduler les conduites à tenir cliniques présentées dans ces recommandations.
- Le groupe de travail rappelle que l'identification des comorbidités, en particulier celles qui impactent l'efficacité et/ou la tolérance de l'immunothérapie, et le dépistage du VIH et des hépatites virales doivent être réalisés lors du bilan diagnostique d'un cancer bronchopulmonaire.
- Une conciliation des traitements médicamenteux est à proposer aux patients avant l'initiation du traitement de 1^{re} ligne, si le processus est mis en place dans l'établissement de santé.

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE EN FONCTION DE L'ÉTAT GÉNÉRAL DES PATIENTS

Patients atteints de CBNPC métastatique présentant un PS 0 ou 1

- Le recours au traitement systémique standard de 1^{re} ligne est recommandé, conformément aux conduites à tenir détaillées selon l'expression de PD-L1 (Grade A).

Patients atteints de CBNPC métastatique présentant un PS 2

- Un doublet à base de carboplatine et chimiothérapie de 3^e génération est recommandé, avec prise en compte du risque de surtoxicités associé (Grade B).
- Une immunothérapie en monothérapie peut être proposée chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ (Grade C).
- Une monochimiothérapie peut être proposée chez les patients présentant une expression de PD-L1 $< 50\%$ non éligibles aux sels de platine (Grade B).
- Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur le recours à une association de chimiothérapie et d'immunothérapie.

Patients atteints de CBNPC métastatique présentant un PS 3 ou 4 :

- Le groupe de travail rappelle que la chimiothérapie n'est pas recommandée¹⁹.
- Le groupe de travail rappelle que le recours aux soins de support est recommandé en premier lieu afin d'améliorer l'état général du patient et lui assurer la meilleure qualité de vie possible¹⁹.
- Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur le recours à l'immunothérapie en monothérapie ou en association à la chimiothérapie.

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE EN FONCTION DE L'ÂGE DES PATIENTS

Patients âgés (≥ 70 ans)²⁰ atteints de CBNPC métastatique²¹

- Un doublet de chimiothérapie à base de carboplatine mensuel (J1) et paclitaxel hebdomadaire (J1-J8-J15) (4 cycles) est recommandé chez les patients avec un PS 0-1 (Grade A).

¹⁹ Institut national du cancer. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP. Mars 2015. Les conduites à tenir cliniques associées ne sont pas assorties d'un grade car ce document est un référentiel, type d'expertise pour lequel la méthodologie d'élaboration ne prévoit ni niveaux de preuves, ni grade.

²⁰ En France, tout patient âgé de plus de 75 ans doit bénéficier d'un repérage de la fragilité gériatrique. Toutefois, la majorité des essais cliniques concernant le traitement de 1^{re} ligne du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique et dédiés aux sujets âgés ont été menés sur des effectifs de patients âgés de 70 ans ou plus. L'âge de 70 ans constitue donc le seuil de définition du sujet âgé retenu pour les présentes recommandations de bonnes pratiques cliniques.

²¹ Le référentiel Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux « Immunothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire » publié par l'Institut national du cancer présente des informations et conduites à tenir relatives à cette population particulière en cas de traitement par anti-PD-1, anti-PD-L1 et/ou anti-CTLA-4.

- Un doublet carboplatine/pemetrexed peut être proposé chez les patients avec un CBNPC non épidermoïde (Avis d'experts).
- Un traitement de maintenance n'est pas recommandé à l'issue de la chimiothérapie de 1^{re} ligne (Grade A).
- Une monochimiothérapie peut être proposée chez les patients non éligibles aux sels de platine (Grade B).
- Une immunothérapie en monothérapie peut être proposée chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 % (Grade C).
- Le bevacizumab n'est pas recommandé chez les patients de 75 ans et plus (Grade C).
- Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur le recours à une association de chimiothérapie et d'immunothérapie chez les patients de 75 ans et plus²².
- Avant l'initiation du traitement anticancéreux et au cours du suivi, un repérage de la fragilité gériatrique doit être réalisé en utilisant les outils disponibles validés, parmi lesquels les outils G8, VES 13 et FOG. En fonction des résultats, une évaluation oncogériatrique est recommandée pour valider la faisabilité du traitement de 1^{re} ligne et le schéma posologique.

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE EN FONCTION DES COMORBIDITÉS DES PATIENTS

Patients atteints de CBNPC métastatique présentant une maladie auto-immune²¹

- Une discussion au cas par cas en RCP est recommandée afin d'évaluer le ratio bénéfice-risque du traitement de 1^{re} ligne en tenant compte de la sévérité de la maladie auto-immune et du bénéfice attendu de l'immunothérapie (Avis d'experts).

Patients atteints de CBNPC métastatique vivant avec le VIH²¹

- L'infection contrôlée au VIH ne constitue pas une contre-indication aux traitements systémiques standards de 1^{re} ligne du CBNPC (Grade C).
- Une discussion au cas par cas en RCP nationale ou régionale ONCOVIH²³ est recommandée afin notamment d'identifier les interactions médicamenteuses et le risque de toxicités cumulatives (Avis d'experts).
- Le recours à une conciliation médicamenteuse peut être proposé idéalement avant le passage en RCP (Avis d'experts).

Patients atteints de CBNPC métastatique vivant avec une hépatite virale chronique active²¹

- Les hépatites virales actives ne constituent pas une contre-indication aux traitements systémiques standards de 1^{re} ligne du CBNPC (Avis d'experts).
- Un avis préalable spécialisé en hépatologie est recommandé afin d'adapter si nécessaire le traitement standard de 1^{re} ligne (Avis d'experts).

Patients atteints de CBNPC métastatique présentant une insuffisance rénale²¹

- En cas d'insuffisance rénale d'origine non immunitaire, le traitement systémique standard de 1^{re} ligne est recommandé, conformément aux conduites à tenir détaillées selon l'expression de PD-L1, en tenant compte des contre-indications et des précautions d'emploi citées dans les résumés des caractéristiques des produits (Avis d'experts).
- Un avis préalable spécialisé en néphrologie est recommandé (Avis d'experts) :

²² Dans l'attente des résultats de l'étude IFCT-1805 ELDERLY, étude de phase III multicentrique et randomisée, dont l'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab en association à un doublet carboplatine/paclitaxel par rapport à la même chimiothérapie administrée seule chez des patients âgés de 70 à 89 ans en 1^{re} ligne de traitement d'un CBNPC de stade avancé, et non publiée à la date de publication de cette synthèse.

²³ Le contact de la RCP ONCOVIH est disponible via le lien suivant : www.cancervih.org/la-rcp-nationale-oncovih.

- si une chimiothérapie à élimination rénale et risque de toxicité rénale est envisagée chez des patients présentant une insuffisance rénale grave avec DFG < 30 ml/min/1,73 m² ;
- si une immunothérapie est envisagée chez des patients présentant une insuffisance rénale d'origine auto-immune.

Patients atteints de CBNPC métastatique présentant une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante

- Un doublet carboplatine/paclitaxel hebdomadaire peut être proposé (Grade C).
- L'immunothérapie n'est pas recommandée en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie (Grade C).
- Une discussion au cas par cas en RCP nationale RespiFil CAPID²⁴ est recommandée, notamment pour la question du recours à un traitement antifibrosant (Avis d'experts).

Patients atteints de CBNPC métastatique ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide²⁵

- Une discussion au cas par cas en RCP incluant des spécialistes en transplantation d'organes et des spécialistes d'organes est recommandée afin d'évaluer le ratio bénéfice-risque du traitement de 1^{re} ligne. Une information doit être apportée aux patients, qui peuvent participer à la décision thérapeutique (Avis d'experts)²⁶.
- En raison de l'absence d'études spécifiques aux CBNPC métastatiques prouvant l'efficacité et la sécurité des traitements d'immunothérapie chez ces patients, l'immunothérapie n'est pas recommandée en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie (Avis d'experts).
- Le recours à une conciliation médicamenteuse préalable est recommandé afin d'identifier les interactions médicamenteuses avec les traitements immunosuppresseurs indiqués pour la prévention du rejet de greffe (Avis d'experts).

Patients atteints de CBNPC métastatique présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

- Le recours au traitement systémique standard de 1^{re} ligne est recommandé, conformément aux conduites à tenir détaillées selon l'expression de PD-L1 (Grade C).

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE EN FONCTION DES COMÉDICATIONS DES PATIENTS

Patients atteints de CBNPC métastatique traités par corticothérapie²⁷

- En cas d'indication d'une immunothérapie en 1^{re} ligne, une limitation du recours aux corticoïdes aux situations indispensables est recommandée. La posologie et la durée du traitement par corticoïdes doivent être abaissées à la dose la plus faible efficace (dose < 10 mg/jour de prednisone ou équivalent, si possible) (Grade C).

Patients atteints de CBNPC métastatique traités par antibiothérapie

- En cas d'indication d'une immunothérapie en 1^{re} ligne, une limitation du recours aux antibiotiques aux situations indispensables est recommandée (Grade C).

²⁴ Le contact de la RCP RespiFil CAPID est disponible via le lien suivant : <https://respifil.fr/professionnels/rcp-nationales>.

²⁵ Le référentiel Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux « Immunothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire » publié par l'Institut national du cancer présente des informations et conduites à tenir relatives à cette population particulière en cas de traitement par anti-PD-1, anti-PD-L1 et/ou anti-CTLA-4.

²⁶ Institut national du cancer. Référentiel Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux « Immunothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ». Novembre 2024.

²⁷ Le référentiel Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux « Immunothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire » présente des informations et conduites à tenir relatives aux patients traités par corticothérapie avant et pendant le traitement par anti-PD-1, anti-PD L1 et/ou anti-CTLA-4.

Patients atteints de CBNPC métastatique traités par inhibiteurs de pompe à protons (IPP)

- Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur le recours aux IPP chez les patients traités par immunothérapie en 1^{re} ligne.
- L'indication des IPP doit être réévaluée avant l'initiation d'une immunothérapie de 1^{re} ligne²⁸.

Patients atteints de CBNPC métastatique traités par paracétamol

- Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur le recours au paracétamol chez les patients traités par immunothérapie en 1^{re} ligne.

TRAITEMENT SELON L'EXTENSION DE LA MALADIE ET LA LOCALISATION MÉTASTATIQUE

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

Patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques, sans traitement anti-œdémateux et sans lésion menaçante (œdème, localisation à risque, lésion de gros volume)

- Le recours au traitement systémique standard de 1^{re} ligne est recommandé, conformément aux conduites à tenir détaillées selon l'expression de PD-L1 et les caractéristiques des patients (Grade C).
- Le recours à un traitement local cérébral n'est pas recommandé en 1^{re} intention (Grade C).

Patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques, sans traitement anti-œdémateux et avec lésion menaçante (œdème, localisation à risque, lésion de gros volume)

- Le recours à un traitement local cérébral doit être considéré en 1^{re} intention (Avis d'experts).
- Le recours au traitement systémique standard de 1^{re} ligne est recommandé le plus tôt possible chez les patients éligibles, conformément aux conduites à tenir détaillées selon l'expression de PD-L1 et les caractéristiques des patients (Avis d'experts).
- Le recours à l'immunothérapie en monothérapie ou en association à la chimiothérapie doit être considéré avec prudence dans cette situation, en raison du risque d'apparition ou d'aggravation des symptômes neurologiques (Avis d'experts)²⁹.

Patients présentant des métastases cérébrales symptomatiques et devenues asymptomatiques suite au traitement cérébral local

- Le recours au traitement systémique standard de 1^{re} ligne est recommandé, conformément aux conduites à tenir détaillées selon l'expression de PD-L1 et les caractéristiques des patients (Grade C).

Patients présentant des métastases cérébrales symptomatiques ou devenues asymptomatiques suite au traitement corticoïde

- Le recours à un traitement local cérébral doit être considéré en 1^{re} intention (Avis d'experts).

²⁸ Référentiel Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux « Immunothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire », Institut national du cancer, novembre 2024.

²⁹ Il n'existe pas de données fiables issues d'essais cliniques sur l'innocuité des immunothérapies (en monothérapie ou en association à la chimiothérapie) en cas de métastases de plus gros volume et/ou avec œdème et effet de masse radiologique, en raison de la non-éligibilité des patients dans les protocoles d'études.

- Le recours à la chimiothérapie standard de 1^{re} ligne est recommandé le plus tôt possible chez les patients éligibles (Avis d'experts).
- Ces patients ayant été exclus des essais pivots, les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur le recours à l'immunothérapie en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie.

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT DES MÉTASTASES HÉPATIQUES

- Le recours au traitement systémique standard de 1^{re} ligne est recommandé, conformément aux conduites à tenir détaillées selon l'expression de PD-L1 et les caractéristiques des patients (Grade C).

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT DES MÉTASTASES OSSEUSES

- Le recours au traitement systémique standard de 1^{re} ligne est recommandé, conformément aux conduites à tenir détaillées selon l'expression de PD-L1 et les caractéristiques des patients (Grade C).

Patients présentant des métastases osseuses symptomatiques ou menaçantes sur le plan orthopédique ou neurologique

- Le recours au traitement local osseux est recommandé (Grade C).
- Le groupe de travail rappelle qu'en cas de traitement local chirurgical, l'administration d'une chimiothérapie et/ou du bevacizumab doit être retardée le temps de la cicatrisation³⁰.
- Le groupe de travail rappelle qu'en cas de traitement local par radiothérapie, l'administration de la gemcitabine et/ou du bevacizumab doit être retardée le temps de la cicatrisation³⁰.
- Le groupe de travail rappelle l'indication des traitements anti-résorptifs osseux pour retarder l'apparition de complications osseuses.

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE MALADIE OLIGOMÉTASTATIQUE

- Le recours au traitement systémique standard de 1^{re} ligne est recommandé, conformément aux conduites à tenir détaillées selon l'expression de PD-L1 et les caractéristiques des patients (Grade C).
- L'adjonction d'un traitement local chirurgical ou stéréotaxique sur l'ensemble des sites tumoraux peut être proposée chez les patients traités par une chimiothérapie de 1^{re} ligne (Grade C).
- Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur l'adjonction d'un traitement local chez les patients traités par une immunothérapie de 1^{re} ligne. Une discussion au cas par cas en RCP est recommandée afin d'évaluer le ratio bénéfice/risque du traitement local chez ces patients. Une information doit être apportée aux patients sur les incertitudes qui demeurent associées à l'indication d'un traitement local après une immunothérapie (Avis d'experts).
- Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur le timing de réalisation du traitement local.

³⁰ Notamment conformément aux RCP d'AMM de ces médicaments.

ARBRES DE DÉCISION

LISTE DES ARBRES DE DÉCISION

1. **ARBRE 1.** TRAITEMENTS DE 1^{RE} LIGNE DES CBNPC NON ÉPIDERMOÏDES AU STADE MÉTASTATIQUE, SANS ADDICTION ONCOGÉNIQUE (page 16).
2. **ARBRE 2.** TRAITEMENTS DE 1^{RE} LIGNE DES CBNPC ÉPIDERMOÏDES AU STADE MÉTASTATIQUE, SANS ADDICTION ONCOGÉNIQUE (page 18).

Les deux arbres de décision qui suivent n'intègrent pas les conduites à tenir se rapportant aux traitements en fonction des comorbidités et des comédications des patients. Ces informations sont présentées en pages 11-13.

ARBRE 1. TRAITEMENTS DE 1^{re} LIGNE DES CBNPC NON ÉPIDERMOÏDES AU STADE MÉTASTATIQUE, SANS ADDICTION ONCOGÉNIQUE

Légendes

1. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP, Institut national du cancer, mars 2015. Les conduites à tenir cliniques associées ne sont pas assorties d'un grade, car ce document est un référentiel, type d'expertise pour lequel la méthodologie d'élaboration ne prévoit ni niveaux de preuve, ni grade.

Conformément aux RCP d'AMM de ces médicaments : 1) la dose recommandée de pembrolizumab chez les adultes est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée par perfusion intraveineuse (pour une utilisation en association, voir les RCP des traitements concomitants) ; 2) la dose recommandée d'atezolizumab est soit de 840 mg toutes les 2 semaines, soit de 1 200 mg toutes les 3 semaines, soit 1 680 mg toutes les 4 semaines, administrée par perfusion intraveineuse ; 3) la dose recommandée de cemiplimab est de 350 mg toutes les 3 semaines, administrée par perfusion intraveineuse.

* En fonction de l'accès aux traitements en France pour chaque altération moléculaire.

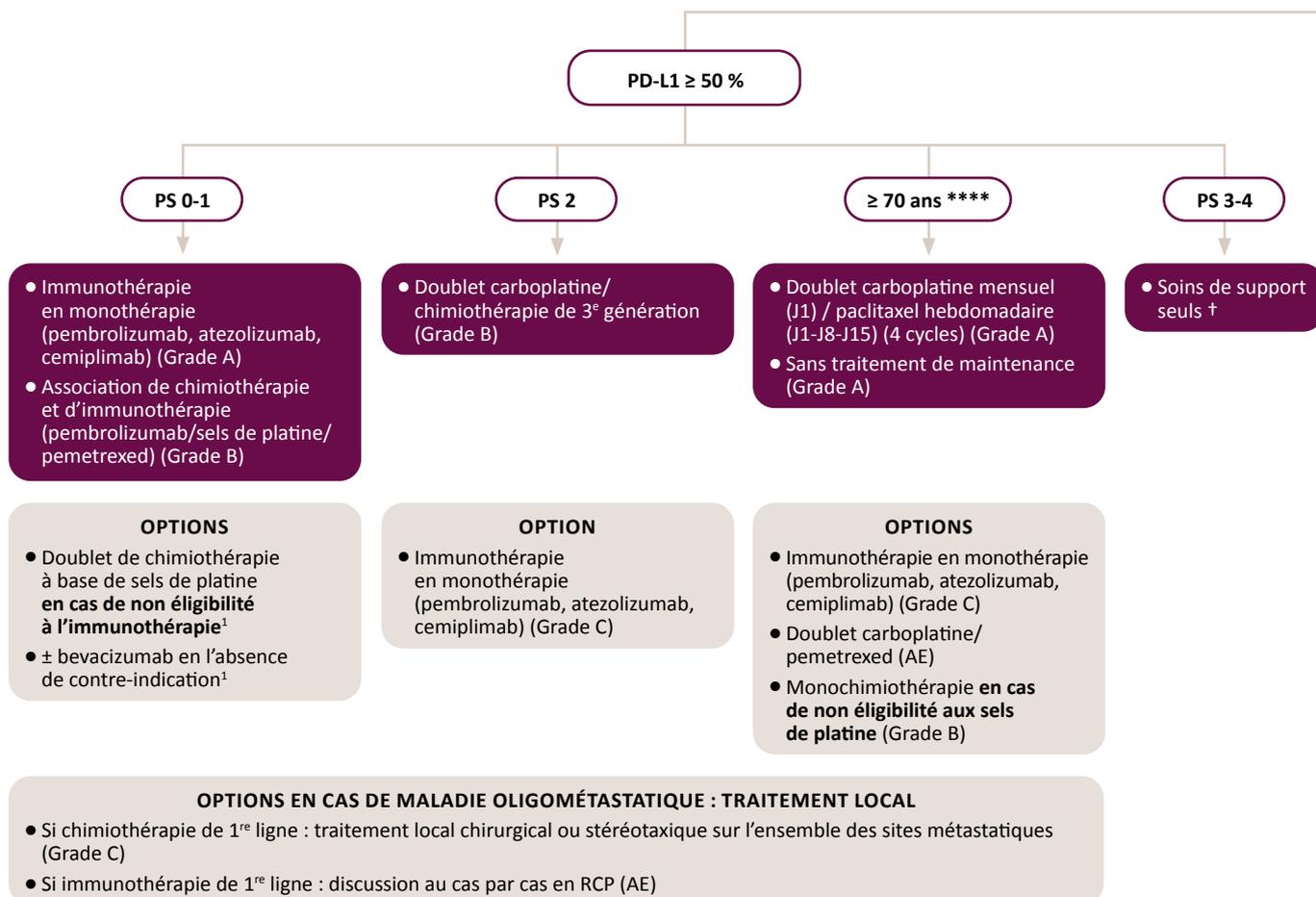
** Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur le recours à l'immunothérapie

en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie dans cette situation.

*** Le recours à l'immunothérapie doit être considéré avec prudence dans cette situation, en raison du risque d'apparition ou d'aggravation des symptômes neurologiques (AE).

**** Avant l'initiation du traitement anticancéreux et au cours du suivi, un repérage de la fragilité gériatrique doit être réalisé en utilisant les outils disponibles validés, parmi lesquels les outils G8, VES 13 et FOG. Selon les résultats, une évaluation oncogériatrique est recommandée pour valider la faisabilité du traitement de 1^{re} ligne et le schéma posologique.

† Le recours aux différentes ressources en soins oncologiques de support, au médecin généraliste, à des équipes spécialisées en soins de support et aux autres professionnels (dermatologue, IDE, tabacologue, diététicien, pharmacien, travailleur social, psychiatre/psychologue, kinésithérapeute, professionnel de santé diplômé en sexologie, etc.) doit être suffisamment précoce et anticipé.



CBNPC NON ÉPIDERMOÏDE métastatique

Identification addiction oncogénique EGFR, ALK, ROS, BRAF-V600E, RET

OUI

Traitement de 1^{re} ligne par thérapie ciblée* ou alternative de traitement

NON

OUI

Métastases osseuses

Métastases cérébrales

OUI

NON

NON

Asymptomatiques, sans traitement anti-œdémateux

Symptomatiques ou devenues asymptomatiques suite au traitement corticoïde **

Symptomatiques et devenues asymptomatiques suite au traitement cérébral local

Lésion symptomatique ou menaçante sur le plan orthopédique ou neurologique

OUI

Traitement local osseux (Grade C)

NON

Lésion menaçante (œdème, localisation à risque, lésion de gros volume)

OUI ***

Traitement local cérébral à considérer en 1^{re} intention (AE)

NON

PD-L1 < 50 %

PS 0-1

PS 2

≥ 70 ans ****

PS 3-4

• Association de chimiothérapie et d'immunothérapie (pembrolizumab/sels de platine/ pemetrexed) (Grade B)

• Doublet carboplatine/ chimiothérapie de 3^e génération (Grade B)

• Doublet carboplatine mensuel (J1) / paclitaxel hebdomadaire (J1-J8-J15) (4 cycles) (Grade A)
• Sans traitement de maintenance (Grade A)

• Soins de support seuls †

OPTIONS

• Doublet de chimiothérapie à base de sels de platine en cas de non éligibilité à l'immunothérapie¹
• ± bevacizumab en l'absence de contre-indication¹

OPTION

• Monochimiothérapie en cas de non éligibilité aux sels de platine (Grade B)

OPTIONS

• Doublet carboplatine/ pemetrexed (AE)
• Monochimiothérapie en cas de non éligibilité aux sels de platine (Grade B)

OPTIONS EN CAS DE MALADIE OLIGOMÉTASTATIQUE : TRAITEMENT LOCAL

• Si chimiothérapie de 1^{re} ligne : traitement local chirurgical ou stéréotaxique sur l'ensemble des sites métastatiques (Grade C)
• Si immunothérapie de 1^{re} ligne : discussion au cas par cas en RCP (AE)

ARBRE 2. TRAITEMENTS DE 1^{re} LIGNE DES CBNPC ÉPIDERMOÏDES AU STADE MÉTASTATIQUE, SANS ADDICTION ONCOGÉNIQUE

Légendes

1. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP, Institut national du cancer, mars 2015. Les conduites à tenir cliniques associées ne sont pas assorties d'un grade, car ce document est un référentiel, type d'expertise pour lequel la méthodologie d'élaboration ne prévoit ni niveaux de preuve, ni grade.

Conformément aux RCP d'AMM de ces médicaments : 1) la dose recommandée de pembrolizumab chez les adultes est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée par perfusion intraveineuse (pour une utilisation en association, voir les RCP des traitements concomitants) ; 2) la dose recommandée d'atezolizumab est soit de 840 mg toutes les 2 semaines, soit de 1 200 mg toutes les 3 semaines, soit 1 680 mg toutes les 4 semaines, administrée par perfusion intraveineuse ; 3) la dose recommandée de cemiplimab est de 350 mg toutes les 3 semaines, administrée par perfusion intraveineuse.

* En fonction de l'accès aux traitements en France pour chaque altération moléculaire.

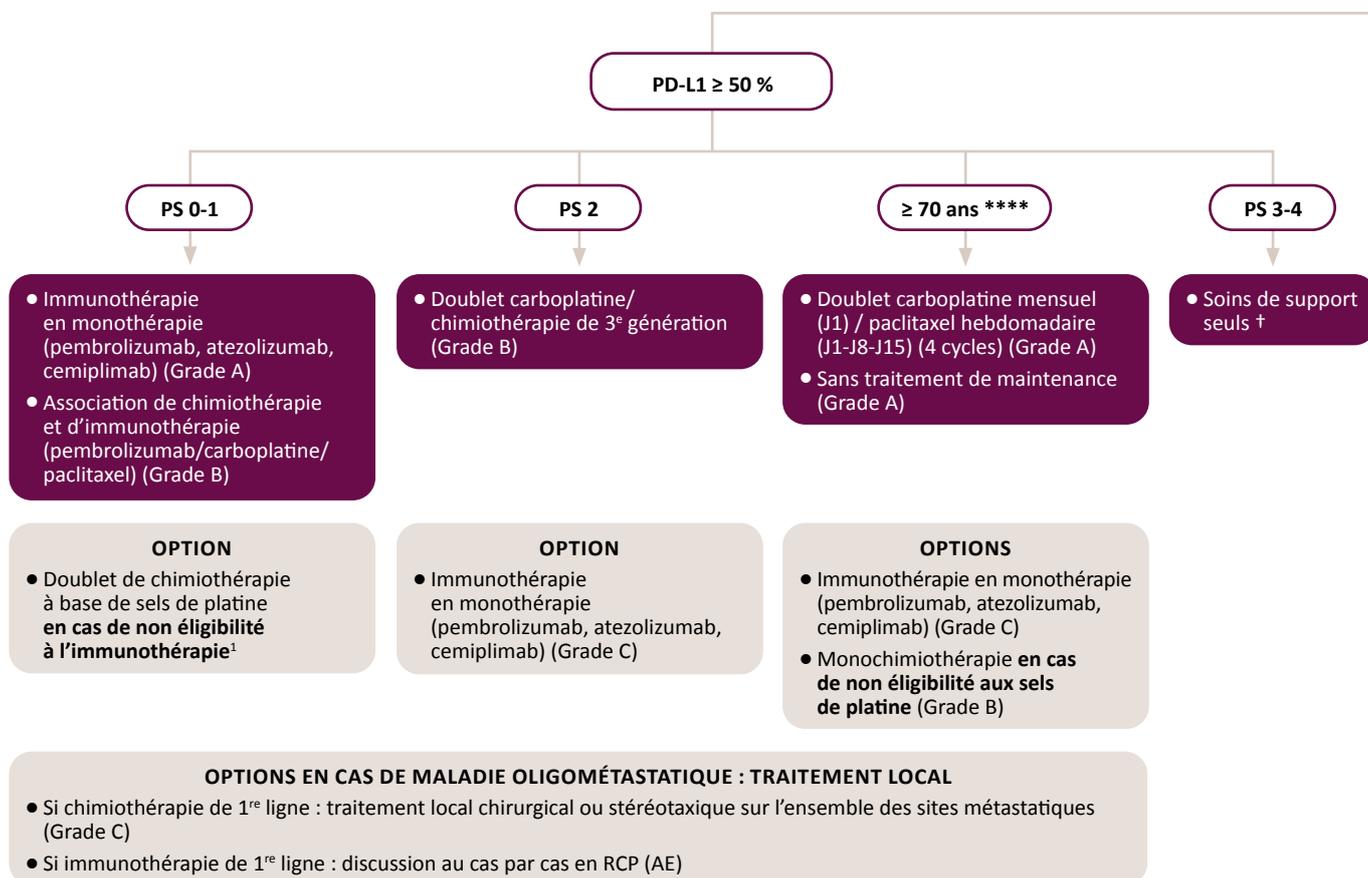
** Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur le recours à l'immunothérapie

en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie dans cette situation.

*** Le recours à l'immunothérapie doit être considéré avec prudence dans cette situation, en raison du risque d'apparition ou d'aggravation des symptômes neurologiques (AE).

**** Avant l'initiation du traitement anticancéreux et au cours du suivi, un repérage de la fragilité gériatrique doit être réalisé en utilisant les outils disponibles validés, parmi lesquels les outils G8, VES 13 et FOG. Selon les résultats, une évaluation oncogériatrique est recommandée pour valider la faisabilité du traitement de 1^{re} ligne et le schéma posologique.

† Le recours aux différentes ressources en soins oncologiques de support, au médecin généraliste, à des équipes spécialisées en soins de support et aux autres professionnels (dermatologue, IDE, tabacologue, diététicien, pharmacien, travailleur social, psychiatre/psychologue, kinésithérapeute, professionnel de santé diplômé en sexologie, etc.) doit être suffisamment précoce et anticipé.



CBNPC ÉPIDERMOÏDE métastatique

Identification addiction oncogénique EGFR, ALK, ROS, BRAF-V600E, RET chez les patients non fumeurs ou petits fumeurs

OUI

Traitement de 1^{re} ligne par thérapie ciblée* ou alternative de traitement

NON

OUI

Métastases osseuses

Métastases cérébrales

OUI

NON

NON

Asymptomatiques, sans traitement anti-œdémateux

Symptomatiques ou devenues asymptomatiques suite au traitement corticoïde **

Symptomatiques et devenues asymptomatiques suite au traitement cérébral local

Lésion symptomatique ou menaçante sur le plan orthopédique ou neurologique

OUI

Traitement local osseux (Grade C)

NON

Lésion menaçante (œdème, localisation à risque, lésion de gros volume)

OUI ***

Traitement local cérébral à considérer en 1^{re} intention (AE)

NON

PD-L1 < 50 %

PS 0-1

PS 2

≥ 70 ans ****

PS 3-4

• Association de chimiothérapie et d'immunothérapie (pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel) (Grade B)

• Doublet carboplatine/ chimiothérapie de 3^e génération (Grade B)

• Doublet carboplatine mensuel (J1) / paclitaxel hebdomadaire (J1-J8-J15) (4 cycles) (Grade A)
• Sans traitement de maintenance (Grade A)

• Soins de support seuls †

OPTION

• Doublet de chimiothérapie à base de sels de platine en cas de non éligibilité à l'immunothérapie¹

OPTION

• Monochimiothérapie en cas de non éligibilité aux sels de platine (Grade B)

OPTION

• Monochimiothérapie en cas de non éligibilité aux sels de platine (Grade B)

OPTIONS EN CAS DE MALADIE OLIGOMÉTASTATIQUE : TRAITEMENT LOCAL

- Si chimiothérapie de 1^{re} ligne : traitement local chirurgical ou stéréotaxique sur l'ensemble des sites métastatiques (Grade C)
- Si immunothérapie de 1^{re} ligne : discussion au cas par cas en RCP (AE)

MÉTHODE

ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS

La méthode d'élaboration des recommandations est détaillée dans le thésaurus, disponible au téléchargement sur le site de l'Institut national du cancer (e-cancer.fr).

Elle a reposé :

- sur l'analyse critique des données scientifiques les plus récentes et de plus haut niveau de preuve scientifique disponibles, permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature ;
- et sur l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

Pour le chapitre 1 « Traitement selon l'expression de PD-L1 », une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2013 et le 20 février 2024.

Pour le chapitre 2 « Traitement selon les caractéristiques des patients », une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2013 et le 3 mai 2023. Une recherche complémentaire, sur la période du 1^{er} janvier 2013 au 3 octobre 2023, a été réalisée à la suite de l'ajout de plusieurs sujets dans le chapitre à la demande du groupe de travail.

Pour le chapitre 3 « Traitement selon l'extension de la maladie et la localisation métastatique », une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2013 et le 10 novembre 2023.

Quelques références majeures plus récentes ont été ajoutées à la synthèse des données au cours de la production des recommandations.

La recherche bibliographique, l'analyse de la littérature et la synthèse des données scientifiques ont été réalisées par l'Institut national du cancer, avec l'appui du groupe de travail pluridisciplinaire. Les recommandations ont été formulées par le groupe de travail sous la coordination de l'INCa. Les recommandations ont ensuite été évaluées par un panel de relecteurs indépendants du groupe de travail, au moyen d'évaluations quantitatives (cotations) et qualitatives (commentaires). Les membres du groupe de travail ont enfin revu les commentaires colligés de la relecture nationale afin de finaliser le document lors d'une dernière réunion.

NIVEAUX DE PREUVE (Tableau 1)

Le niveau de preuve correspond à la cotation des données de la littérature sur lesquelles reposent les recommandations formulées. Il est fonction du type et de la qualité des études disponibles. Les conclusions de la littérature ont ensuite été libellées de façon synthétique et un niveau de preuve leur a été affecté. Le détail des niveaux de preuve est présenté dans le thésaurus.

GRADATION DES RECOMMANDATIONS (Tableau 1)

Chaque recommandation est associée à un grade et basée sur le niveau de preuve de la littérature et l'expertise des membres du groupe de travail et des relecteurs. Lorsque la littérature n'apportait pas de données suffisantes, le groupe de travail a pu exprimer son avis dans certaines situations par un avis d'experts.

Tableau 1. Niveaux de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations (HAS)

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE (ÉTUDES THÉRAPEUTIQUES)	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance. Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés. Analyse de décision basée sur des études bien menées.	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance. Études comparatives non randomisées bien menées. Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoins.	C Faible niveau de preuve
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants. Études rétrospectives. Séries de cas.	
Avis d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.	AE Avis d'experts

CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL

Ces recommandations nationales ont été produites avec un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des spécialités et des modes d'exercice impliqués dans le traitement des CBNPC métastatiques.

Les membres de ce groupe de travail ont été nommés par l'Institut national du cancer après un appel à experts relayé par les sociétés savantes suivantes : la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et le Groupe d'oncologie de langue française (GOLF), la Société française du cancer (SFC), la Société francophone de chirurgie oncologique (SFCO), la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) et la Société francophone d'oncogériatrie (SoFOG). Deux représentants des DSRC, contactés par l'intermédiaire de l'Association des dispositifs spécifiques régionaux du cancer (ADIRESCA), ont également été intégrés au groupe de travail.

GROUPE DE TRAVAIL, COORDINATION ET EXPERTS RELECTEURS

Chaque expert a participé *intuitu personae* et ne représentait pas son organisme d'appartenance. L'Institut a sélectionné les experts en s'appuyant notamment sur l'analyse de leur *curriculum vitae*, de leurs déclarations d'intérêts (DPI) et, le cas échéant, des informations les concernant disponibles dans la base Transparence-Santé³¹. Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec une ou plusieurs des 9 industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC³². Au regard des points traités dans l'expertise, pour chaque membre du groupe de travail, préalablement à leur nomination et tout au long des travaux, l'Institut a considéré que les liens d'intérêts déclarés et les informations de la base Transparence-Santé ne faisaient pas obstacle à sa participation aux travaux de la présente expertise. Les DPI des membres du groupe de travail sont consultables sur le site unique DPI-Santé³³.

GROUPE DE TRAVAIL

Pr GREILLIER Laurent, pneumologue, AP-HM Hôpital Nord, Marseille (coordinateur scientifique SPLF-GOLF)

Pr ALIFANO Marco, chirurgien thoracique, AP-HP Hôpital Cochin, Paris

Pr AULIAC Jean-Bernard, pneumologue, Centre hospitalier intercommunal (CHI) de Créteil

Dr BASSE Clémence, oncologue médicale, Institut Curie, Paris

Pr BERGHMANS Thierry, oncologue médical, Institut Jules Bordet, Bruxelles

Pr CADRANEL Jacques, pneumologue, AP-HP Hôpital Tenon, Paris

Pr CORTOT Alexis, pneumologue, Institut Cœur-Poumon, CHU de Lille

Pr COUDERC Anne-Laure, gériatre, AP-HM Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille

Dr DORY Anne, pharmacienne hospitalière, Hôpital Civil, CHU de Strasbourg

Pr GIRARD Nicolas, pneumologue, Institut Curie, Paris

Pr GIRAUD Philippe, oncologue radiothérapeute, AP-HP Hôpital européen Georges Pompidou, Paris

Dr LORTAL-CANGUILHEM Barbara, pharmacienne hospitalière, Institut Bergonié, Bordeaux

Pr MASCAUX Céline, oncologue médicale, Hôpital Civil, CHU de Strasbourg

Dr PIBAROT Michèle, médecin directeur, DSRC ONCO-PACA-CORSE, Marseille

Pr VENISSAC Nicolas, chirurgien thoracique, Institut Cœur-Poumon, CHU de Lille

Pr WISLEZ Marie, pneumologue, AP-HP Hôpital Cochin, Paris

Pr ZALCMAN Gérard, pneumologue, président du DSRC d'Île-de-France ONCORIF, Paris

COORDINATION DU PROJET PAR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

MATHIE Morgane, cheffe de projets, département Bonnes Pratiques

DUPERRAY Marianne, directrice, direction des Recommandations et du Médicament

VERMEL Christine, responsable de la Mission qualité et conformité de l'expertise

RELECTURE NATIONALE

Les professionnels du groupe de relecture nationale ont été proposés par les sociétés savantes intéressées par le champ de ces recommandations et les DSRC (détaillés dans le thésaurus). La liste des relecteurs est disponible dans le thésaurus disponible au téléchargement sur le site de l'Institut national du cancer (e-cancer.fr).

³¹ La base de données publique Transparence-Santé rend accessible les informations concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant les entreprises et les acteurs du secteur de la santé : www.transparence.sante.gouv.fr/pages/accueil.

³² www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Filiere-Intelligence-Artificielle-et-Cancers

³³ <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/consultation/accueil>

TRAITEMENTS DE 1^{RE} LIGNE DU CBNPC MÉTASTATIQUE
SANS ADDICTION ONCOGÉNIQUE

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
ISBN: 978-2-38559-112-0
ISBN net: 978-2-38559-113-7

DÉPÔT LÉGAL JANVIER 2025

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

**Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France**

**Tél.: +33 (1) 4110 5000
diffusion@institutcancer.fr**