

ANNEXES

PROTOCOLE GFPC 08-03

N° EUDRACT : 2008-005013-21

Essai de phase II randomisé évaluant la faisabilité de l'association de cetuximab (ERBITUX[®]) à une radio-chimiothérapie concomitante chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé



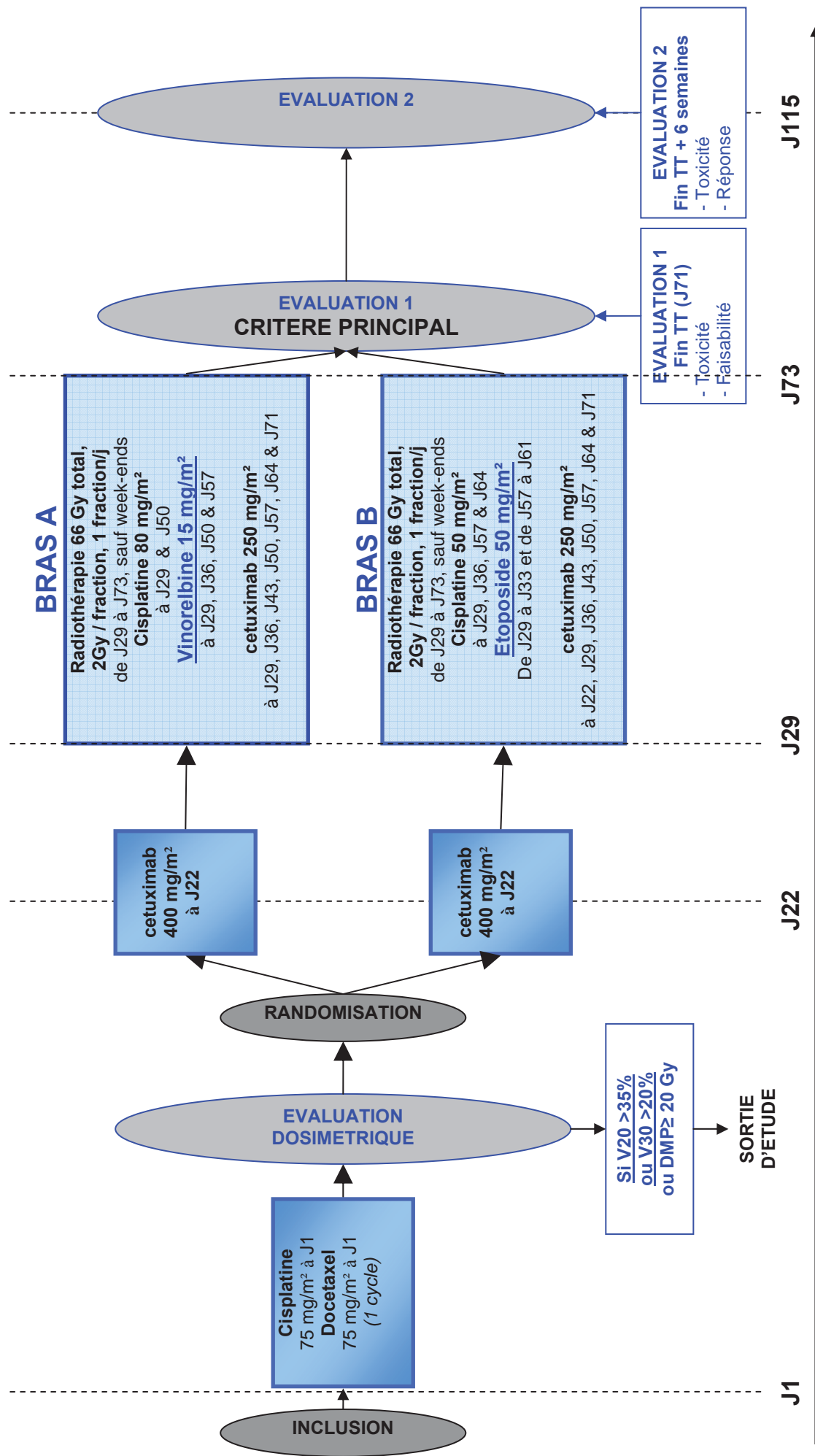
GROUPE FRANÇAIS DE PNEUMO-CANCEROLOGIE

Version N°4 du 27 octobre 2008

TABLE DES ANNEXES

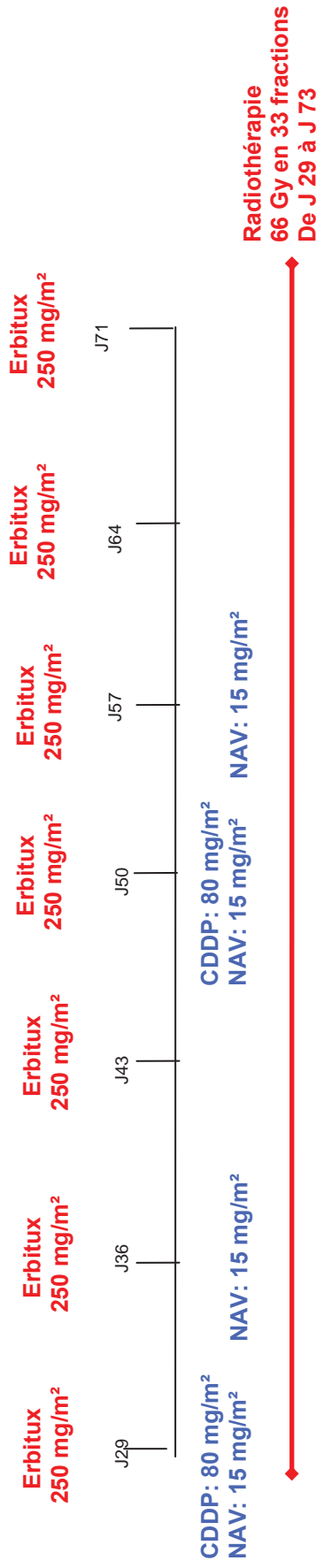
ANNEXE	Libellé	Page
ANNEXE 1 :	Schéma général de l'étude	3
ANNEXE 2 :	Traitement concomitant. Détail	5
ANNEXE 3 :	Notice d'information et consentement éclairé	6
ANNEXE 4 :	Attestation d'assurance	22
ANNEXE 5 :	Avis du CPP	23
ANNEXE 6 :	Formulaire de déclaration d'événement indésirable grave	24
ANNEXE 7 :	Cotation des effets secondaires selon les critères du NCI common criteria	29
ANNEXE 8 :	Classification TNM des cancers bronchiques	36
ANNEXE 9 :	Critères d'évaluation des tumeurs solides (RECIST) et Définition de Survie Globale	37
ANNEXE 10 :	Evaluation de l'indice de performance selon les critères de l'ECOG	51
ANNEXE 11 :	Conditionnement, étiquetage et stockage du cetuximab	52
ANNEXE 12 :	Protocole de réalisation du cetuximab	55
ANNEXE 13 :	Protocole d'évaluation de l'expression de l'EGFR par immunohistochimie et CISH	58
ANNEXE 14 :	Déclaration d'Helsinki	64
ANNEXE 15 :	Comité indépendant de surveillance de l'essai	69
ANNEXE 16 :	Résumé des caractéristiques des produits de chimiothérapie utilisés (DA)	75
ANNEXE 17 :	Recommandations pour la prise en charge de la toxicité cutanée de l'association radiothérapie+Erbitux®	107

Annexe 1 : Schéma général de l'étude

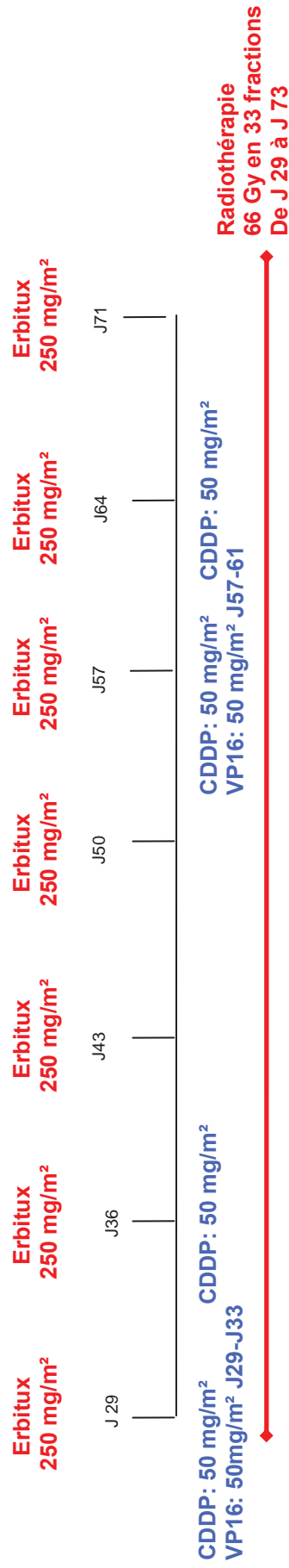


Annexe 2 : Traitement concomitant : Détail.

BRAS A



BRAS B



**Annexe 3 : Notice d'information et
consentement éclairé**

**Essai de phase II randomisé évaluant la faisabilité
de l'association de cetuximab (ERBITUX[®])
à une radio-chimiothérapie concomitante chez des patients présentant
un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé
Etude GFPC 08-03**

PARTIE N° I

NOTICE D'INFORMATION AU PATIENT

Nom de l'investigateur :	Numéro de téléphone :
Nom du patient :	Date de naissance du patient :
Adresse du patient :	

1. NATURE ET BUT DE LA RECHERCHE :

Vous souffrez d'un cancer du poumon non à petites cellules qui ne peut pas être opéré. Le traitement actuel de votre maladie repose sur une association de chimiothérapie et de radiothérapie. Pour obtenir le meilleur résultat, il est admis aujourd'hui que la chimiothérapie doit être administrée en même temps que la radiothérapie c'est à dire de façon concomitante.

Différents médicaments de chimiothérapie peuvent être associés à la radiothérapie. En France et dans d'autres pays, 2 schémas de chimiothérapie sont largement utilisés en même temps que la radiothérapie : l'association cisplatine-vinorelbine et l'association cisplatine-etoposide. Ces 2 associations offrent des résultats identiques.

Depuis quelques années, de nouveaux médicaments appelés biothérapies ou thérapeutiques ciblées sont développés dans le traitement des cancers du poumon. L'un d'entre eux le cetuximab ou ERBITUX[®] a montré une efficacité certaine en association avec la chimiothérapie dans les cancers du poumon non à petites cellules. Il est actuellement régulièrement utilisé dans les cancers de la gorge en association avec la radiothérapie. Il s'agit d'un anticorps humanisé dirigé contre un récepteur très souvent situé à la surface des cellules de cancer du poumon non à petites cellules et son rôle est de bloquer la prolifération de ces cellules.

L'objectif de l'étude à laquelle nous vous proposons de participer est d'évaluer l'apport de l'administration du cetuximab en même temps que l'association chimio-radiothérapie classique. Cette évaluation portera avant tout sur 2 points :

- L'efficacité de l'association chimio-radiothérapie + cetuximab dans votre maladie,
- La toxicité éventuelle de cette association.

Au cours de cette étude, vous recevrez en même temps que la radiothérapie, par tirage au sort :

- soit une chimiothérapie associant cisplatine-vinorelbine associée à du cetuximab hebdomadaire (**traitement A**),
- soit une chimiothérapie associant cisplatine-etoposide associée à du cetuximab hebdomadaire (**traitement B**).

Paraphe :

2. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE – EFFETS SECONDAIRES :

Celui-ci est décrit dans le schéma ci-joint.

✓ Chimiothérapie d'induction :

Dans les 2 cas vous recevrez avant la phase de chimio-radiothérapie concomitante un cycle de chimiothérapie associant 2 médicaments reconnus efficaces dans cette maladie : le cisplatine et le docétaxel et appelée chimiothérapie d'induction. Elle nécessite une hospitalisation de 48 heures. Les effets secondaires habituels de ce traitement sont :

- des nausées et vomissements,
- une baisse transitoire des globules blancs entraînant un risque accru d'infection,
- une chute temporaire des cheveux,
- une irritation locale au point de ponction,
- une fatigue en cours de traitement,
- des sensations de fourmillements dans les pieds et les mains,
- des réactions allergiques.

Des médicaments vous seront systématiquement administrés pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements, ainsi que pour empêcher toute réaction allergique.

✓ Radio-chimiothérapie concomitante:

La radiothérapie débutera 4 semaines après la chimiothérapie d'induction. Pendant ces 4 semaines vous serez vu en consultation par le médecin radiothérapeute. Un scanner de dosimétrie sera réalisé afin de déterminer la zone exacte sur laquelle doit être administrée la radiothérapie et afin de savoir si celle-ci peut-être faite sans risque et selon les modalités prévues par le protocole. Ce n'est qu'à l'issue de cette étude dosimétrique que votre médecin vous confirmera si vous pouvez participer définitivement à l'étude.

La radiothérapie comportera 33 séances pendant 6 semaines et demi à raison d' 1 séance par jour 5 jours par semaine. Chaque séance dure environ 15 minutes. Ce traitement ne nécessite pas d'hospitalisation, sauf lorsque la chimiothérapie est administrée en même temps. Les effets secondaires peuvent comporter :

- de la fatigue,
- une rougeur de la zone où sont administrés les rayons,
- une gêne pour avaler avec parfois des sensations de brûlure.

Un traitement préventif de l'inflammation de l'œsophage vous sera systématiquement donné pendant toute la durée de la radiothérapie.

Tous les paramètres concernant votre traitement par radiothérapie seront enregistrés et analysés selon des procédures standardisées. La radiothérapie sera réalisée selon les recommandations en vigueur et chaque centre de radiothérapie participant à l'étude a fait l'objet d'un contrôle qualité préalable.

La chimiothérapie administrée pendant la radiothérapie comportera 2 cycles à 3 semaines d'intervalle associant :

- soit cisplatine et vinorelbine (traitement A) : chaque cycle nécessitera une hospitalisation de 48 heures et une hospitalisation de jour 8 jours plus tard pour l'administration de la vinorelbine.
- soit cisplatine et etoposide (traitement B). chaque cycle nécessitera une hospitalisation de 5 jours suivie au huitième jour d'une nouvelle hospitalisation de 24 heures pour l'administration de la deuxième perfusion de cisplatine.

Les effets secondaires de cette chimiothérapie sont les mêmes que ceux décrits pour la chimiothérapie d'induction (cf. paragraphe précédent), hormis les réactions allergiques.

L'administration du cetuximab se fera toujours sous la forme d'une perfusion intra-veineuse. Le cetuximab sera administré de la façon suivante :

- une première perfusion à la dose de 400 mg/m² sera administrée en 2 heures, 1 semaine avant la première séance de radiothérapie,
- pendant toute la durée de la radiothérapie, une perfusion à la dose de 250 mg/m² sera administrée une fois par semaine pendant 7 semaines, soit 7 perfusions.

Les effets secondaires du cetuximab sont essentiellement représentés par :

- des éruptions cutanées qui ressemblent à de l'acné surtout sur le visage et la partie supérieure du corps. Sur le thorax et dans le dos, elles peuvent être aggravées par la radiothérapie. Ces manifestations sont fréquentes et s'observent chez 3 patients sur 4. Elles sont en règle générale modérées et seront prévenues systématiquement par l'administration de crèmes et de pommades adaptées qui vous seront prescrites. Elles disparaissent à l'arrêt du traitement. Dans quelques cas il peut s'agir de lésions ressemblant à des brûlures qui nécessiteront l'arrêt du traitement. En cas de besoin, votre médecin pourra vous adresser à un spécialiste des maladies de la peau. Pendant toute la durée du traitement, il faudra que vous ayez une hygiène correcte de votre peau et il sera recommandé d'utiliser des savons doux, type savons pour « bébé ». Vous devrez éviter d'exposer votre corps au soleil et en particulier les zones irradiées, et ceci même après la fin du traitement.
- des anomalies des ongles qui peuvent être douloureux et devenir fragiles. Dans quelques cas pourra survenir une inflammation douloureuse du bourrelet autour de l'ongle (périorionyx). Cet effet sera traité de façon adaptée. Il est régressif à l'arrêt du traitement.
- de la fatigue chez environ 30% des patients.
- des aphtes buccaux chez 20 à 30% des patients et qui seront prévenus et traités par des bains de bouche.
- des nausées, voire des vomissements, ainsi que de la diarrhée chez 10 à 15% des patients. Un traitement préventif vous sera administré.
- des réactions allergiques qui sont rares (moins de 5% des patients) et qui seront systématiquement prévenues par une prémédication comportant un médicament anti-allergique (anti-histaminique) et un corticoïde administré le jour même de la perfusion.

Tous ces effets indésirables décrits par certains patients lors d'études précédentes sont d'intensité et de survenue variable. Ils justifient une surveillance régulière clinique et biologique réalisée par votre médecin. Par conséquent, afin de vérifier la tolérance du traitement, une prise de sang sera faite toutes les semaines comme cela est habituellement réalisé au cours de la surveillance de toute chimiothérapie. La quantité de sang prélevé ne dépassera pas 5 ml à chaque prélèvement.

✓ **Durée du traitement :**

Dans les 2 cas la durée totale du traitement sera de 11 semaines.

✓ **Bilans :**

Un nouveau bilan complet de votre maladie sera fait dans les 2 cas, 6 semaines après la fin de la chimio-radiothérapie concomitante. Il comportera essentiellement un scanner corps entier et un examen du souffle afin d'évaluer une éventuelle toxicité pulmonaire de la chimio-radiothérapie. Vous bénéficierez ensuite du suivi habituel pour ce type de pathologie c'est à dire un bilan médical tous les 3 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois

pendant 1 an supplémentaire et ensuite une fois par an pendant encore 3 ans. En fonction des résultats de vos bilans, votre médecin pourra être amené à vous proposer une autre forme de traitement.

✓ **Risques en cas de grossesse :**

Si vous êtes enceinte ou si vous démarrez une grossesse pendant l'étude, ce médicament peut comporter des risques pour vous-même et votre enfant à naître. C'est pourquoi il vous est demandé d'utiliser une contraception efficace pendant toute la durée de l'étude et de la poursuivre 28 jours après la fin de l'étude.

Si toutefois durant cette période, vous débutez une grossesse, informez-en immédiatement le médecin en charge de l'étude. Votre participation pourra alors être arrêtée pour des raisons de sécurité.

3. RESPONSABILITES, DROITS DU PATIENT ET CONFIDENTIALITE :

✓ **Arrêt de l'étude**

L'investigateur ou le promoteur pourront décider d'interrompre votre participation à l'étude :

- a) Si vous ne pouvez pas respecter les recommandations de l'investigateur
- b) Si vous développez une affection grave qui nécessiterait l'arrêt de l'étude
- c) Si l'investigateur décide qu'il n'est pas dans votre intérêt de continuer
- d) Si l'étude est arrêtée par le promoteur, les autorités de santé ou le comité de protection des personnes
- e) Si vous êtes enceinte, si vous prévoyez d'être enceinte ou si vous allaitez.

Il vous est possible d'interrompre le traitement et de vous retirer de l'étude à tout moment si vous le désirez.

✓ **Droits**

Vous ne pourrez pas participer simultanément à une autre recherche biomédicale et à la fin de celle-ci vous devrez attendre un mois avant de pouvoir participer à une autre recherche.

Vous disposez d'un délai de réflexion de 7 jours au plus avant de donner votre réponse quant à la participation à cette recherche. Lors des différentes visites prévues dans le cadre de cette étude, vous pourrez être accompagné(e) de la personne de confiance que vous aurez désigné et, à la fin de cette recherche, les résultats globaux vous seront adressés par courrier. Si vous le souhaitez, vos résultats personnels pourront également vous être communiqués.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle l'Institut de Cancérologie de la Loire vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et par les deux premières lettres de votre nom et la première lettre de votre prénom. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur

confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, à d'autres entités concernées par la recherche.

Conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, vous disposerez d'un droit d'accès et de rectification concernant vos données. Vous pourrez exercer ces droits à tout moment auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Vous êtes libre de refuser ou d'interrompre votre participation à cette étude à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait. Cela n'altèrera pas la qualité des soins qui vous seront prodigués et ne modifiera pas vos relations avec l'ensemble de l'équipe soignante. En cas d'interruption de l'étude, les informations vous concernant seront conservées sauf opposition de votre part.

Cette étude a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes Sud-Est 1, le 13 octobre 2008 et l'autorisation de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé le..... Elle est couverte par un contrat d'assurance souscrit par l'Institut de Cancérologie de la Loire (SHAM N°128167), qui est le promoteur de cette étude en France.

**Essai de phase II randomisé évaluant la faisabilité
de l'association de cetuximab (ERBITUX®)
à une radio-chimiothérapie concomitante chez des patients présentant
un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé
Etude GFPC 08-03**

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION DU PATIENT – PARTIE N° I

Madame, Monsieur (Nom, Prénom)

Né(e) le/...../19.....

Adresse

Le Docteur m'a proposé de participer à une recherche organisée par l'Institut de Cancérologie de la Loire qui a pour objectif d'évaluer l'apport du cetuximab administré en même temps qu'une chimio-radiothérapie concomitante associant soit cisplatine-vinorelbine, soit cisplatine-etoposide.

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser. Cela ne changera pas nos relations pour mon traitement.

J'ai reçu et j'ai bien compris les informations suivantes :

- le but de cette recherche est de comparer l'efficacité et la toxicité de l'association chimio-radiothérapie + cetuximab,
- la chimiothérapie associée ne sera pas modifiée par rapport à la pratique habituelle.
- suivant le tirage au sort, je recevrai en même temps que la radiothérapie :
 - soit l'association cisplatine-vinorelbine + cetuximab
 - soit l'association cisplatine-etoposide + cetuximab

J'accepte de participer à cette recherche dans les conditions précisées dans la notice d'information.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation. J'en informerai alors le Docteur

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par le promoteur pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin qui contactera le promoteur de la recherche.

Je pourrai à tout moment demander toutes informations complémentaires au Dr Pierre FOURNEL en appelant le 04 77 91 70 36.

Fait à, le/...../....., en deux exemplaires dont un est remis à l'intéressé(e)

Nom du médecin :

Signature du patient précédée de la mention « Lu et approuvé »

.....

Signature du médecin :

Paraphe :

**Essai de phase II randomisé évaluant la faisabilité
de l'association de cetuximab (ERBITUX®)
à une radio-chimiothérapie concomitante chez des patients présentant
un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé
Etude GFPC 08-03**

PARTIE N°II

**NOTICE D'INFORMATION AU PATIENT
POUR LA RECHERCHE DE L'EXPRESSION DE L'EGFR PAR
IMMUNOHISTOCHEMIE (IHC)
ET HYBRIDATION IN SITU (CISH) SUR LES BIOPSIES TUMORALES**

Nom de l'investigateur :	Numéro de téléphone
Nom du patient :	Date de naissance du patient :
Adresse du patient :	

1. NATURE ET BUT DE LA RECHERCHE :

La partie I de ce formulaire de consentement décrit la partie principale de la recherche biomédicale. La présente partie, la partie II, est une demande de consentement visant à autoriser l'utilisation d'un petit échantillon de tissu tumoral. Des biopsies ont été effectuées au niveau de votre tumeur pour permettre le diagnostic de votre maladie. Nous souhaitons effectuer, sur ces prélèvements, la recherche de l'expression du récepteur EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor) situé à la surface des cellules cancéreuses. Ce récepteur est impliqué dans leur croissance. La recherche de la surexpression de ce récepteur sur les cellules tumorales permettra de déterminer si celle-ci est un facteur permettant de prédire l'effet du traitement à l'étude. Cette surexpression sera évaluée par 2 techniques qui ont déjà fait leur preuve :

- L'immunohistochimie (IHC)
- L'hybridation in Situ (CISH)

Cette partie est optionnelle. Vous pouvez participer à l'étude principale même si vous choisissez de ne pas donner d'échantillons.

Cette étude a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes Sud-Est 1, le 13 octobre 2008 et l'autorisation de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé le..... Elle est couverte par un contrat d'assurance souscrit par l'Institut de Cancérologie de la Loire (SHAM N°128167), qui est le promoteur de cette étude en France.

2. PROCEDURES

Cette recherche sera réalisée sur les prélèvements déjà disponibles et utilisés pour faire le diagnostic de votre maladie. Elle n'implique donc aucun prélèvement supplémentaire. Les échantillons seront utilisés uniquement pour la recherche décrite dans ce présent document au

Paraphe :

paragraphe 1. Ces analyses seront effectuées dans le laboratoire d'Anatomo-Pathologie de l'Hôpital de la Croix Rousse à Lyon où les prélèvements venant des différents centres seront adressés. Les prélèvements y seront conservés jusqu'à la fin de l'étude, puis détruits après la fin de l'étude.

3. AVANTAGES POSSIBLES

Votre participation à cette recherche complémentaire ne vous apportera aucun bénéfice direct. En revanche, les connaissances acquises grâce à cette recherche pourront bénéficier à d'autres personnes.

4. CONFIDENTIALITE

Toutes les découvertes issues de cette recherche seront gardées confidentielles selon les normes suivies par les chercheurs en médecine, conformément aux lois nationales en vigueur. Les résultats concernant cette recherche pourront être publiés dans un but scientifique mais sans dévoiler votre identité.

Dans le cadre de la présente recherche, vous acceptez que des représentants désignés des Autorités de Santé, des représentants du promoteur, d'autres médecins, infirmières et personnes participant à cette recherche aient accès aux dossiers médicaux vous concernant. En signant ce formulaire de consentement, vous acceptez cet accès dans le cadre de l'étude actuelle. Toutefois, le promoteur prendra les mesures nécessaires à la protection des informations personnelles vous concernant et ne fera apparaître votre nom sur aucun formulaire, rapport ou publication, ni lors d'aucune communication future, quelle qu'elle soit. Si vous vous retirez de l'étude, nous ne recueillerons plus d'informations personnelles à votre sujet. En revanche, nous pourrions avoir besoin de continuer à utiliser les informations déjà recueillies.

Les données enregistrées à l'occasion de cette étude pourront faire l'objet d'un traitement informatisé, soumis à la loi "Informatique et Liberté" du 6 janvier 1978 modifiée le 1er juillet 1994, qui garantit la confidentialité de toutes les données recueillies, ainsi qu'un droit d'accès aux données informatisées vous concernant en accord avec la loi du 04 mars 2002. Les résultats globaux de cette recherche pourront à son issue vous être communiqués sur simple demande conformément à la loi du 04 mars 2002.

5. PROPRIETE DE L'ECHANTILLON

Le promoteur de l'étude ne vendra, ni ne transférera, la propriété de l'échantillon à des tierces parties. Les échantillons seront utilisés par le promoteur et le laboratoire d'Anatomo-Pathologie de l'hôpital de la Croix Rousse uniquement dans le cadre de l'étude de recherche décrite ci-dessus.

6. SORTIE D'ETUDE

Si vous changez d'avis et décidez de ne plus participer à cette étude complémentaire, vous pourrez retirer votre échantillon de la recherche en faisant la demande auprès de votre médecin en charge de la recherche. Cependant, toute donnée déjà issue de votre échantillon sera gardée afin de préserver l'intégrité de cette recherche

7. PERSONNES A CONTACTER POUR DES INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Votre participation à cette recherche biomédicale est entièrement libre et volontaire. Elle est distincte du consentement éclairé obtenu pour la participation à l'étude principale. Il n'est pas nécessaire que vous donniez votre consentement éclairé pour cette recherche complémentaire pour recevoir le traitement à l'étude faisant l'objet de la recherche principale.

Avant que vous preniez part à cette recherche, vous disposerez d'un délai de réflexion de 7 jours au plus pour revoir les informations contenues dans ce formulaire. Avant de signer ce formulaire, vous pourrez poser des questions sur tout ce que vous n'avez pas compris. Le personnel de l'étude répondra à vos questions avant, pendant et après cette étude.

Si vous avez des questions sur cette étude ou sur la manière dont elle est conduite, des préoccupations maintenant ou ultérieurement concernant l'étude, la préservation de votre sécurité physique ou de vos droits, vous pouvez contacter votre médecin ou un membre de son équipe médicale.

**Essai de phase II randomisé évaluant la faisabilité
de l'association de cetuximab (ERBITUX®)
à une radio-chimiothérapie concomitante chez des patients présentant
un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé
Etude GFPC 08-**

PARTIE N° II

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION DU PATIENT

Madame, Monsieur (Nom, Prénom)

Né(e) le/...../19.....

Adresse

.....

Le Docteur m'a proposé de participer à une recherche organisée par l'Institut de Cancérologie de la Loire qui a pour objectif d'évaluer l'apport du cetuximab administré en même temps qu'une chimio-radiothérapie concomitante associant soit cisplatine-vinorelbine, soit cisplatine-etoposide.

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser. Cela ne changera pas nos relations pour mon traitement. J'ai reçu et j'ai bien compris les informations concernant la recherche complémentaire qui sera réalisée sur un prélèvement de ma tumeur.

J'accepte de participer à cette recherche dans les conditions précisées dans la notice d'information.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation. J'en informerai alors le Docteur

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par le promoteur pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin qui contactera le promoteur de la recherche.

Je pourrai à tout moment demander toutes informations complémentaires au Dr Pierre FOURNEL en appelant le 04 77 91 70 36.

Fait à, le/...../....., en deux exemplaires dont un est remis à l'intéressé(e)

Nom du médecin :

Signature du patient précédée de la mention « Lu et approuvé »

.....
Signature du médecin :

Annexe 4 : Attestation d'assurance

Annexe 5 : Avis du CPP

**Annexe 6 : Formulaire de déclaration des évènements
indésirables graves**

Status: No change
 Reduction of infusion rate
 Permanent discontinuation ⇒ Date of last administration: ____ - ____ - ____
 Temporary discontinuation ⇒ Date stopped: ____ - ____ - ____ Date restarted: ____ - ____ - ____
 Dose reduction ⇒ New dose: _____ mg/m²

Product : Erbitux

First infusion: Date: ____ - ____ - ____
Most recent infusion before SAE: Date: ____ - ____ - ____ Start time: |____:____| (24 hour clock)
No. of infusions administered so far: _____ Last dose administered: _____ mg/m²

Status: No change
 Reduction of infusion rate
 Permanent discontinuation ⇒ Date of last administration: ____ - ____ - ____
 Temporary discontinuation ⇒ Date stopped: ____ - ____ - ____ Date restarted: ____ - ____ - ____
 Dose reduction ⇒ New dose: _____ mg/m²

Product : Vinorelbine

First infusion: Date: ____ - ____ - ____
Most recent infusion before SAE: Date: ____ - ____ - ____ Start time: |____:____| (24 hour clock)
No. of infusions administered so far: _____ Last dose administered: _____ mg/m²

Status: No change
 Reduction of infusion rate
 Permanent discontinuation ⇒ Date of last administration: ____ - ____ - ____
 Temporary discontinuation ⇒ Date stopped: ____ - ____ - ____ Date restarted: ____ - ____ - ____
 Dose reduction ⇒ New dose: _____ mg/m²

Product : Etoposide

First infusion: Date: ____ - ____ - ____
Most recent infusion before SAE: Date: ____ - ____ - ____ Start time: |____:____| (24 hour clock)
No. of infusions administered so far: _____ Last dose administered: _____ mg/m²

Status: No change
 Reduction of infusion rate
 Permanent discontinuation ⇒ Date of last administration: ____ - ____ - ____
 Temporary discontinuation ⇒ Date stopped: ____ - ____ - ____ Date restarted: ____ - ____ - ____
 Dose reduction ⇒ New dose: _____ mg/m²

Alert Report Form (ARF) on Serious Adverse Events (SAE)

Clinical Trial No.: GFPC 08-03

Page 2 of: Initial SAE Follow-up SAE

Leading event / start date _____ / ____ - ____ - ____

Date received at Stéphanie MONFERRAN:

(center no.)					(subject no.)				

4

PLEASE

- **document the Serious Adverse Event(s) on the CRF-page(s) "Adverse Events"**
- **attach a copy of the applicable CRF-page(s) to this ARF**
- **enter the CRF page number(s) of attaches AE CRF-pages here Nos.: _____**
- **fax the complete report - ARF plus AE CRF page(s) - to the address given under top ① of this ARF.**

5

If the causal relationship between leading event and each study medication is 'not related', what in your opinion is the cause of the SAE? (tick all appropriate)

- Progressive disease
- Basic disease
- Pre-existing condition specify: _____
- Intercurrent disease (e.g. common cold)
- Other: (e.g. non-drug therapy/accident) specify: _____
- Association with the study procedure specify: _____
- Suspected concomitant medication specify below

6

Suspected concomitant medication

Generic Name	/	Start	/	Stop	/	Dosage	Event (Indication for use)
_____	/	_____	/	_____	/	_____	_____
_____	/	_____	/	_____	/	_____	_____
_____	/	_____	/	_____	/	_____	_____
_____	/	_____	/	_____	/	_____	_____
_____	/	_____	/	_____	/	_____	_____
_____	/	_____	/	_____	/	_____	_____
_____	/	_____	/	_____	/	_____	_____

7

Case Summary

Please describe below the chronological sequence of events including relevant medical history and relevant concurrent illnesses, which are in the context of the SAE. Please assure consistency between SAEs entered in CRF and this case summary.

Relevant Past Medical History and Concurrent Illnesses:

No Yes → if, yes, please specify:

Diagnostic Tests and Results:

No Yes → if, yes, please specify:

Please add additional documentation as appropriate: copies of other CRF pages, discharge summary, chart notes, diagnostic test results, death report.

Please make sure that you have entered the unique page number(s) of the attached AE CRF-pages under top 5 !!

8

Investigator Signature: _____

Date: _____
(dd - mon - yyyy)

Investigator Name (in capital letters) : _____

**Annexe 7 : Cotations des effets secondaires selon
l'échelle du National Cancer Institute Common
Terminology Criteria Adverse Event (NCI-
CTCAE) Version 3.0**

Cotation des effets secondaires selon l'échelle du National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTCAE) Version 3.0 :

GRADE	0	1	2	3	4
HEMATOLOGIQUE					
Hémoglobine	N	10,0 - < N dg/l	8,0 - <10,0 dg/l	6,5 - <8,0 dg/l	< 6,5 dg/l
Leucocytes	N	3000 - <N /mm ³	2000 - <3000/mm ³	1000 - <2000/mm ³	< 1000 / mm ³
PN neutrophiles	N	1500 - <2000/mm ³	1000 - <1500/mm ³	500 - < 1000/mm ³	< 500 / mm ³
Plaquettes	N	75 000 – < N / mm ³	50 000 – <75 000/mm ³	10 000 - < 50 000/mm ³	< 10 000 / mm ³
Lymphocytes	N	1000 - < N / mm ³	500 - < 1000 / mm ³	< 500 / mm ³	
Hémolyse	aucune	uniquement test biologique positif	diminution du taux d'hémoglobine de 2g sans transfusion	transfusion et/ou traitement médicamenteux (stéroïdes par ex...)	mise en jeu du pronostic vital lié à l'hémolyse (insuffisance rénale, hypotension...)
Moelle osseuse	cellularité normale pour l'âge	hypocellularité (diminution de 25%)	hypocellularité (diminution de 25 à 50%)	hypocellularité sévère (diminution de 50 à 75%)	aplasie > 6 semaines pour retrouver une cellularité normale

HEMORRAGIQUE

dans les 2 cas, précisez le site : hématurie, épistaxis, hémoptysie

Hémorragie / saignement avec grade 3/4 de thrombopénie	aucune	modérée sans transfusion		nécessitant une transfusion	saignement catastrophique nécessitant une intervention non sélective
Hémorragie / saignement sans grade 3/4 de thrombopénie	aucune	modérée sans transfusion		nécessitant une transfusion	saignement catastrophique nécessitant une intervention non sélective

INFECTION

Neutropénie fébrile	aucune	aucune	aucune	présente	Mettant en jeu le pronostic vital
Infection sur cathéter	aucune	modérée sans nécessité de traitement	infection locale modérée, nécessitant un traitement oral ou local	infection systémique sévère, nécessitant un traitement antibiotique ou antifongique IV, ou hospitalisation	mettant en jeu le pronostic vital (choc septique)

GRADE	0	1	2	3	4
DIGESTIVE					
Anorexie	aucune	perte d'appétit	diminution de l'alimentation	nécessitant une réhydratation parentérale	nécessitant une sonde gastrique ou une alimentation parentérale
Ascite (non maligne)	aucune	asymptomatique	symptomatique nécessitant des diurétiques	symptomatique nécessitant des ponctions	mettant en jeu le pronostic vital
Colite	aucune		douleur abdominale avec diarrhée muqueuse et hémorragique	douleur, fièvre, atteinte iléale ou péritonéale (signes radiographiques et/ biopsies)	perforation ou méga-colon toxique ou chirurgie
Constipation	aucune	modifications diététiques	laxatifs	désobstruction manuelle	méga-colon toxique ou obstruction
Diarrhée	aucune	moins de 4 selles/j	4 à 6 selles/j	> 7 selles/j, réhydratation parentérale	admission en soins intensifs, collapsus hémodynamique
Dysphagie-oesophagite (sans relation avec une irradiation)	aucune	modérée, possibilité d'alimentation	nécessité d'une alimentation liquide	réhydratation parentérale	obstruction complète nécessitant une alimentation entérale ou parentérale, ou perforation
Gastrite	aucune		traitement médical	nécessitant une hospitalisation ou une chirurgie	mettant en jeu le pronostic vital
Iléus (neuro-constipation)	aucun		intermittent	traitement médical	nécessitant une chirurgie
Nausées	aucune	alimentation possible	diminution significative de l'alimentation	perfusions	
Goût	Normal	modérément altéré	nettement altéré		
Vomissements	aucun	1 épisode/j (sous traitement)	2-5 épisodes/j malgré le traitement	>6 épisodes sous traitement ou perfusions	alimentation entérale ou soins intensifs
Stomatite, mucite oropharyngée	aucune	érythème, ulcérations douloureuses non	érythème ou ulcérations douloureuses ; alimentation et déglutition possibles	nécessité d'une réhydratation IV	ulcérations sévères nécessitant une nutrition entérale ou parentérale

GRADE	0	1	2	3	4
-------	---	---	---	---	---

REACTIONS ALLERGIQUES

Allergie, hypersensibilité immédiate		aucune	éruption transitoire, fièvre médicamenteuse < 38°C	urticaire, fièvre médicamenteuse > 38°C et/ou bronchospasme symptomatique	bronchospasme nécessitant un traitement parentéral avec ou sans urticaire, œdème ou angio-œdème
Réaction auto-immune	aucune	test biologique positif, patient asymptomatique	réaction auto-immune sur un organe non essentiel (thyroïde par exemple), pas de traitement immunosuppresseurs	réaction auto-immune sur un organe majeur nécessitant un traitement immunosuppresseur	réaction auto-immune avec atteinte organique progressive et irréversible, administration de fortes doses d'immunosuppresseurs
Vascularite	aucune	modérée	symptomatique nécessitant un traitement	nécessité d'une corticothérapie	ischémie ou amputation

AUDITIVE

Audition	normale	perte d'audition uniquement à l'audiométrie	bourdonnement ou surdité ne nécessitant pas de traitement	bourdonnement ou surdité corrigeables par un traitement	surdité sévère uni ou bilatérale non corrigeables
----------	---------	---	---	---	---

SYMPTOMES GENERAUX

Fatigue	aucune	augmentée mais activités conservées	modérée (ECOG diminué de 1 ou Karnofsky diminué de 20%) gênant l'activité habituelle	sévère (ECOG >= 2, Karnofsky <= 40%, impossibilité d'une activité habituelle)	alitement ou invalidité
Fièvre (en l'absence de neutropénie)	aucune	38 - 39°C	39,1 - 40°C	> 40°C	
Perte de poids	< 5%	5 à 10%	10 à 20%	> 20%	

RENALE

Créatinine	Normal	> N x 1,5	> N x 1,5 à 3	> N x 3 à 6	> N x 6
Protéinurie	< 0,15 g/j	+ ou 0,15 à 1 g/j	++ ou +++ 1 à 3 g/j	++++ ou > 3,5 g/j	syndrome néphrotique
Insuffisance rénale	aucun	-	-	dialyse et réversible	dialyse et irréversible

GRADE	0	1	2	3	4
CARDIO-VASCULAIRE					
Bradycardies, troubles de conduction	aucune	asymptomatique	symptomatique mais pas de traitement	symptomatique nécessitant un traitement	mettant en jeu le pronostic vital (hypotension, syncope, choc...)
Tachycardies (sinusales, nodales, AC par FA, ventriculaires..)	aucune	asymptomatique	symptomatique mais pas de traitement	symptomatique nécessitant un traitement	mettant en jeu le pronostic vital (hypotension, syncope, choc...)
Ischémie myocardique, infarctus	aucune	modifications ECG non spécifiques	modifications ST ou onde T évoquant une ischémie	douleur angineuse sans nécrose	nécrose myocardique
Insuffisance ventriculaire gauche	aucune	asymptomatique, diminution de 10 à 20% de la fraction d'éjection (fraction diminuée comprise entre 24 et 30%)	asymptomatique, diminution > 20% de la fraction d'éjection (fraction diminuée comprise < 24%)	insuffisance cardiaque améliorée par le traitement	insuffisance cardiaque sévère ou réfractaire
Œdèmes	aucun	asymptomatique	symptomatique avec traitement	symptomatique répondant mal au traitement	anasarque
HTA	aucune	asymptomatique, augmentation de 20 mm Hg (diastolique) ou jusqu'à >150/110, ne nécessitant pas de traitement	HTA persistante, augmentation de 20 mm Hg (diastolique) ou jusqu'à >150/110, ne nécessitant pas de traitement	nécessitant un traitement ou le renforcement d'un traitement antérieur	poussée sévère d'HTA (> 180/120 avec traitement intra-veineux)
Hypotension	aucune	simple, modifications à la prise de TA	nécessitant une perfusion mais pas d'hospitalisation	résolutive sous traitement hospitalisation	choc
Péricardite	aucune	asymptomatique	modifications de l'ECG, douleur	conséquences physiologiques des symptômes	tamponnade

DERMATOLOGIQUE

Alopécie	Aucune	chute modérée	chute prononcée		
Réaction au site d'injection	aucune	douleur ou érythème	douleur, rougeur ou phlébite	ulcération ou nécrose ou chirurgie	
Prurit	aucun	modéré ou localisé	intense ou généralisé, disparition sous traitement	intense, généralisé, mal contrôlé par le traitement	
Dermatite radique	aucune	erythème ou desquamation	erythème avec desquamation suintante, œdème	désquamations suintantes et confluentes >1,5 cm, œdème important	nécrose cutanée avec saignement et abrasion

GRADE	0	1	2	3	4
--------------	----------	----------	----------	----------	----------

HEPATIQUE

Phosphatases alcalines	Normales	> N x 2,5	> N x 2,5 à 5	> N x 5 à 20	> N x 20
Bilirubines	Normale	> N x 1,5	> N x 1,5 à 3	> N x 3 à 10	> N x 10
SGOT (AST)	Normale	> 2,5 N	> N x 2,5 à 5	> N x 5 à 20	> N x 20
SGPT (ALT)	Normale	> 2,5 N	> N x 2,5 à 5	> N x 5 à 20	> N x 20

NEUROLOGIQUE

Confusion	aucune	confusion ou désorientation, disparition spontanée	confusion ou désorientation, répercussion sur le comportement mais sans retentissement sur les activités	confusion ou désorientation ayant un retentissement sur les activités habituelles	dangereux pour les autres ou lui-même, hospitalisation
Vertiges	aucun	sans conséquence	gênant, mais n'empêchant pas les activités quotidiennes	sévère, avec retentissement sur les activités quotidiennes	malade alité
Neuropathie motrice	aucune	faiblesse subjective	faiblesse musculaire objective sans retentissement sur les activités quotidiennes	faiblesse objective interférant avec les activités quotidiennes	paralyse
Neuropathie sensitive	aucune	paresthésie, abolition des ROT, pas de retentissement sur les activités quotidiennes	diminution objective, sensibilité ou paresthésie sans retentissement	perte sensibilité ou paresthésie avec retentissement sur les activités quotidiennes	perte sensibilité permanente avec retentissement sur fonctions

DOULEUR

Céphalées	aucune	modérée sans conséquence	modérée avec retentissement ne modifiant pas les activités quotidiennes	sévère avec retentissement modifiant les activités quotidiennes	invalidantes
Myalgies	aucune	modérée sans conséquence	modérée avec retentissement ne modifiant pas les activités quotidiennes	sévère avec retentissement modifiant les activités quotidiennes	invalidantes

GRADE	0	1	2	3	4
PULMONAIRE					
Toux	absente	modérée sans traitement	nécessitant des antitussifs	sévère, avec expectoration mal contrôlée par le traitement	
Dyspnée	absente		à l'exercice	lors d'une activité normale	au repos, en nécessitant une assistance respiratoire
VEMS	>= 90% valeur pré-traitement	75 à 90% valeur de départ	50 à 75% valeur de départ	25 à 50% valeur de départ	< 25% valeur de départ
Pleurésie	aucune	asymptomatique	symptomatique, nécessitant des diurétiques	symptomatique, oxygène + ponction	risque vital
Infiltrats pulmonaires	aucun	modification radiographique	modification RP + traitement (corticoïdes ou diurétiques)	modification RP + oxygène	ventilation assistée
Fibrose	aucune	modification radiographique	modification RP + traitement (corticoïdes ou diurétiques)	modification RP + oxygène	ventilation assistée
Hypoxie	aucune		diminution de la Sa O2 à l'effort	diminution de la Sa O2 au repos, nécessitant une oxygénothérapie	désaturation nécessitant une assistance ventilatoire (CPAP ou ventilation assistée)

Annexe 8 : Classification TNM des cancers bronchiques

LA CLASSIFICATION TNM DES CANCERS BRONCHIQUES

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

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 scaleniques 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** correspond à toutes les tumeurs classées M1, par métastase ou par atteinte de plusieurs lobes.

Annexe 9 : Critères d'évaluation des tumeurs solides (RECIST)

INTRODUCTION

L'introduction énonce les définitions, hypothèses et les buts des critères de réponse tumorale. Ci dessous, les recommandations qui sont données, pourraient aboutir à des rapports plus homogènes des essais cliniques. Il faut noter que, alors que la discussion n'intéresse que des agents utilisés seuls, les principes restent les mêmes pour les associations de drogues, ou les approches qui n'intéressent pas les drogues.

La réponse tumorale associée à l'administration des médicaments anti-cancéreux peut être évaluée au moins dans 3 buts conceptuellement distincts :

- La réponse tumorale comme objectif dans les essais cliniques de phase précoce. Dans cette situation, la réponse tumorale objective est utilisée pour déterminer quel agent ou association démontre des résultats suffisamment encourageants pour autoriser la poursuite des investigations. Ces essais sont typiquement des essais de phase II, et c'est pour l'utilisation dans ce contexte précis que ces recommandations ont été développées.
- La réponse tumorale comme objectif dans des essais plus tardifs, construits pour donner une estimation d'un bénéfice pour une cohorte spécifique de patients. Ces essais sont souvent des essais randomisés comparatifs ou des essais à un seul bras en comparaison avec des sujets contrôles historiques. Dans ces cas, la réponse tumorale objective est utilisée comme un objectif de substitution pour d'autres mesures de bénéfice clinique, incluant des temps jusqu'à évènements (décès ou progression de la maladie) et le contrôle des symptômes.
- La réponse tumorale comme guide pour le clinicien et le patient ou comme objet d'étude sur les décisions concernant la poursuite d'un traitement. Ce but est applicable à la fois pour les essais cliniques et pour la pratique courante, mais l'utilisation dans le contexte des décisions concernant la poursuite des traitements n'est pas l'objectif principal de ces recommandations.

Cependant, pour un usage de tous les jours, la distinction parmi ces différents aspects de la réponse tumorale peut facilement être oubliée, sous réserve d'efforts pour les expliciter. Quand ces différences sont ignorées, une méthodologie inappropriée peut être utilisée, résultant en des conclusions incorrectes.

EVALUATION DE LA REPONSE EN PRATIQUE QUOTIDIENNE

L'évaluation de la réponse tumorale en pratique quotidienne ne doit pas être faite en accord avec les critères ci-dessus. Elle doit, par contre, être basée sur un jugement médical subjectif résultant des données cliniques et biologiques utilisées pour évaluer bénéfice apporté au patient par le traitement. Les critères développés dans ce document ne sont pas nécessairement applicables dans un tel contexte. Il peut être approprié de distinguer « l'amélioration clinique » et la « réponse tumorale objective » dans la prise en charge routinière des patients, en dehors du contexte d'un essai clinique.

A] Evaluation de la réponse dans les essais non contrôlés comme orientation pour les études ultérieures de nouveaux traitements.

Le « taux de réponse observé » est souvent utilisé dans les études à un seul bras, comme un screening pour de nouveaux agents anti-cancéreux, en vue d'études ultérieures. D'autres conclusions, comme la durée de réponse ou le taux de réponse complète sont parfois utilisées dans un but similaire. L'utilisation du taux de réponse dans cet esprit ne s'encombre pas de considération sur le bénéfice thérapeutique de telles réponses, mais explicite plutôt une activité biologique anti-tumorale des agents étudiés.

Pour certains types d'agents (cytotoxiques, hormones...), l'expérience a démontré que l'observation d'un taux de réponse objective supérieur à celui espéré peut être utile pour sélectionner les agents anti-cancéreux pour des études ultérieures. Quelques agents sélectionnés sur ce modèle ont éventuellement prouvé leur utilité clinique. Ainsi, les critères pour dépister les nouveaux agents par ce moyen peuvent être modifiés par l'accumulation d'expérience et validés par la démonstration d'une efficacité de tels agents dans des essais aux conclusions plus définitives.

Dans la plupart des cas, cependant, un nouvel agent donnant un taux de réponse a priori suffisamment intéressant pour justifier d'autres essais, ne se révélera pas être un traitement efficace pour la maladie concernée dans les essais randomisés de phase III. Le hasard des variables et les biais de sélection, connus ou inconnus, peuvent avoir un effet écrasant dans les

petits essais non contrôlés. Ces essais sont une étape efficace et économique pour l'évaluation initiale de l'activité d'un nouvel agent ou d'une nouvelle association. Cependant, ces essais sont nombreux, et la proportion de ceux qui donneront des résultats faussement positifs est obligatoirement substantielle. Il est donc fréquemment approprié de réaliser un deuxième petit essai de confirmation avant d'initier de grands essais de phase III, fort coûteux.

Parfois, plusieurs nouvelles approches thérapeutiques sont étudiées dans un essai de phase II randomisé. Le but de la randomisation dans cette formule, comme dans les essais de phase III, est de minimiser l'impact des déséquilibres des variables pronostiques. Cependant, les essais de phase II randomisés n'ont pas, par définition, assez de puissance pour permettre une comparaison entre les bras. Au contraire, le but est simplement d'identifier un ou des bras pour des essais ultérieurs, et la taille des effectifs est calculée pour donner des résultats qui permettront de ne pas retenir un bras réellement inférieur. Ainsi, le rapport des résultats de tels essais de phase II randomisé ne doit pas contenir des comparaisons statistiques entre les différents bras de traitement.

B] Evaluation de la réponse dans les essais cliniques comme substitut de l'effet palliatif.

1) Dans les essais cliniques non randomisés

La seule circonstance dans lesquelles la réponse objective dans les essais non randomisés permet une tentative d'appréciation de l'effet palliatif (à la place d'une réelle mesure du bénéfice clinique) est quand il existe une possibilité de comparaison avec une série historique de patients du même type. Cette hypothèse est forte quand la méthodologie statistique initiale prévoit de croiser les variables pronostiques significatives entre les sujets de l'essai et une série définie de sujets contrôles. Différemment, il faudrait au minimum définir de manière prospective un critère statistique qui puisse fournir une forte justification du taux de réponse espéré dans la population contrôle appropriée (non traitée ou traitée avec les traitements habituels, en fonction des données cliniques). Cependant, même dans ces conditions, un taux élevé de réponse objective ne constitue pas une preuve ou une confirmation du bénéfice thérapeutique clinique. En raison d'inévitable ou de non quantifiable biais présents dans les essais non randomisés, la preuve du bénéfice nécessite encore son éventuelle confirmation dans des essais contrôlés prospectifs randomisés, de taille adéquate.

Les objectifs en termes de bénéfice thérapeutique de tels essais sont la survie, la survie sans progression, ou le contrôle des symptômes (avec la qualité de vie).

2) Dans les essais randomisés

Même dans le contexte des essais comparatifs randomisés de phase III, « le taux de réponse observé » ne doit pas être le seul objectif ou l'objectif principal. L'essai doit être grand pour que les différences entre les taux de réponse puisse être validé par l'association avec des objectifs plus définitifs reflétant le bénéfice thérapeutique, comme la survie, la survie sans progression, l'amélioration des symptômes ou l'amélioration (ou le maintien) de la qualité de vie.

C] MESURABILITE DES LESIONS TUMORALES A L'INCLUSION

1) Définitions

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

* mesurable : 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. (voir section 2.2).

* non-mesurable : 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 supplémentaires.

Toutes les mesures seront réalisées selon le système métrique, en utilisant une règle ou un compas. Toutes les évaluations à l'inclusion 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, épanchements pleuraux ou péricardiques, lymphangite, masses abdominales non confirmées et suivies par l'imagerie, lésions kystiques.

(Notes : les lésions tumorales situées dans des zones préalablement irradiées peuvent éventuellement être retenues comme maladie mesurable, et les conditions à remplir pour ce type de lésion doivent être définies dans le protocole.)

2) Détails des méthodes de mesures

Les mêmes méthodes et techniques de mesures devront être utilisées pour établir les caractéristiques de chaque lésion identifiée et retenue, à l'inclusion 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.

a) 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 recommandés.

b) Radiographies pulmonaires

Les lésions vues en radiographie pulmonaire sont acceptées comme lésions mesurables quand elles ont des limites nettes et qu'elles sont cerclées de poumon aéré. Cependant, la tomodensitométrie est préférable. D'autres détails concernant les méthodes en radiographie pour l'évaluation de la réponse objective sont donnés dans l'annexe I.

c) 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. Le scanner conventionnel et l'IRM doivent être réalisés avec des coupes jointives de 10 mm ou moins (épaisseur de coupe). Le scanner spiralé doit être fait en utilisant l'algorithme de reconstruction en coupe de 5 mm jointives. : cette spécification s'applique aux tumeurs du thorax, de l'abdomen et du pelvis, alors que les tumeurs de la tête et du cou et les tumeurs des extrémités nécessitent habituellement des protocoles spécifiques. De plus amples détails concernant ces méthodes apparaissent dans l'annexe I.

d) Imagerie ultrasonographique

Quand l'objectif principal de l'essai est l'évaluation de la réponse objective, les techniques échographiques ne doivent pas être utilisées pour mesurer des lésions tumorales cliniquement difficilement accessibles. C'est quand même une alternative possible à la mesure clinique de ganglions superficiels palpables, lésions sous cutanées et nodules thyroïdiens. L'échographie peut aussi être utile pour confirmer la disparition de lésions superficielles habituellement accessibles à l'examen clinique. Les raisons pour ne pas utiliser l'échographie pour mesurer les lésions dans le cadre de l'évaluation de la réponse objective sont énoncées dans l'annexe I.

e) Endoscopie et laparoscopie

L'utilisation de ces techniques pour l'évaluation de la réponse objective n'a pas encore été complètement et largement validé. Leurs utilisations dans ce contexte particulier nécessite du matériel sophistiqué et un haut niveau de compétence disponibles uniquement dans certains centres. Ainsi, l'utilisation de telles techniques pour l'évaluation de la réponse objective pourrait être restreint à des objectifs de validations dans des centres de références. De plus de telles techniques peuvent être utiles pour confirmer des réponses complètes histologiques.

f) 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, quand toutes les lésions tumorales ont disparues. Des critères spécifiques supplémentaires pour un usage standardisé des PSA et du Ca 125 dans des essais cliniques sont en cours de développement.

g) Cytologie et histologie

Ces techniques peuvent être utiles pour différencier PR et CR dans certains cas (lésions résiduelles dans certains types de tumeur dans lesquelles des tumeurs bénignes connues peuvent persister, comme les tumeurs germinales). 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. En de telles circonstances, l'examen cytologique du

liquide prélevé permettra de trancher entre réponse ou maladie stable (un épanchement peut être un effet secondaire du traitement) et une progression (si l'origine néoplasique du liquide est confirmée). De nouvelles techniques pour mieux établir la réponse objective seront intégrées dans ces critères quand elles seront complètement validées dans le contexte de l'évaluation de la réponse tumorale.

DJ EVALUATION DE LA REPONSE TUMORALE :

1) Evaluation à l'inclusion :

a) *Evaluation de l'extension tumorale et de la maladie mesurable :*

Pour évaluer la réponse objective, il est nécessaire d'estimer l'extension tumorale globale à l'inclusion et de l'utiliser ensuite comme référence pour les mesures ultérieures. Seuls les patients avec une maladie mesurable à l'inclusion pourront être inclus dans des protocoles où la réponse tumorale objective est l'objectif principal. La maladie mesurable est définie par la présence d'au moins une lésion mesurable (comme définie au paragraphe A). Si la maladie mesurable est limitée à une seule lésion, sa nature néoplasique doit être confirmée par les données cytologiques ou histologiques.

b) *Evaluation à l'inclusion des lésions « cibles » et lésions « non-cibles » :*

Toutes les lésions mesurables jusqu'à un maximum de 5 lésions par organe et 10 lésions au total, représentatives de tous les organes envahis seront identifiées comme ***lésions cibles***, enregistrées et mesurées à l'inclusion. Les lésions cibles seront sélectionnées d'après leurs tailles (lésions avec le plus grand diamètre) et d'après la possibilité de répéter des mesures 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 (LD) à l'inclusion (baseline sum LD). Cette somme des LD au baseline 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-cibles*** et seront aussi enregistré au baseline. Les mesures ne sont pas requises et ces lésions seront suivies comme « présente » ou « absente ».

2) Critères de réponse :

a) *Evaluation des lésions cibles :*

Ce paragraphe donne les définitions des critères utilisés pour déterminer la réponse tumorale objective pour les lésions cibles. Les critères ont été adaptés d'après l'original « *WHO Handbook* », prenant en compte uniquement le plus grand diamètre pour toutes les lésions cibles :

- Réponse complète (CR) : disparition de toutes les lésions cibles
- Réponse partielle (PR) : au moins 30% de diminution de la somme des LD des lésions cibles prises comme référence.
- Progression (PD) : Au moins 20% d'augmentation de la somme des LD des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des LD enregistrée depuis le début du traitement ou apparition d'au moins une nouvelle lésion.
- Maladie stable (SD) : Ni une diminution assez importante pour être une PR, ni une augmentation suffisante pour être une PD par rapport à la somme des LD la plus petite observée.

b) *Evaluation des lésions non cibles :*

Ce paragraphe donne les définitions des critères utilisés pour déterminer la réponse tumorale objective pour les lésion non-cible :

- Réponse complète (CR) : disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux.
- Réponse incomplète / Maladie stable : Persistance d'au moins une lésion non-cible ou/et persistance d'un taux de marqueur tumoral supérieur à la normale.
- Progression (PD) : Apparition d'au moins une nouvelle lésion et / ou Progression sans équivoque d'une lésion non-cible pré-existante.

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

c) Evaluation de la meilleure réponse globale :

La meilleure réponse globale est la meilleure réponse enregistrée depuis le début du traitement jusqu'à la progression ou la rechute (prenant en référence pour une maladie progressive, la plus petite mesure enregistrée depuis le début du traitement). En général, la meilleure réponse du patient dépendra des critères de mesures et de confirmation (voir section C définition). Le tableau 1 donne la réponse globale pour toutes les combinaisons possibles de réponses tumorales sur les lésions cibles et non-cibles, avec et sans apparition de nouvelles lésions.

Tableau 1 : Réponse globale pour toutes les combinaisons possibles de réponses tumorales des lésions cibles et non-cibles, avec ou sans apparition de nouvelles lésions.

Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelles Lésions	Réponse globale
RC	RC	Non	RC
RC	Réponse incomplète / SD	Non	RP
RP	Non-PD	Non	RP
SD	Non-PD	Non	SD
PD	quelque soit	Oui ou Non	PD
Quelque soit	PD	Oui ou Non	PD
Quelque soit	Quelque soit	Oui	PD

RC = réponse complète RP = réponse partielle SD = maladie stable PD = progression

NOTES :

- 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, même après arrêt du traitement.

- Les conditions qui définissent **progression précoce, décès précoce et inévaluabilité** sont spécifiques à chaque étude et doivent être clairement définies dans chaque protocole (en fonction de la durée et de la périodicité du traitement).
- 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.

d) Fréquence des re-évaluations tumorales :

La fréquence des re-évaluations tumorales en cours de traitement sera spécifique à chaque protocole et adapté au type et au rythme d'administration du traitement. Cependant, dans le contexte d'essai de phase II, dans lesquels le bénéfice du traitement est inconnu, un suivi tous les 2 cycles (par exemple toutes les 6 à 8 semaines) semble être raisonnable. Un intervalle de temps plus petit ou plus grand peut être justifié pour des traitements ou des circonstances particulières.

Après la fin du traitement, la répétition des évaluations tumorales dépend du but de l'essai de phase II, le taux de réponse ou le temps jusqu'à événement (progression / décès). Si le temps jusqu'à événement est l'objectif principal de l'étude, des re-évaluations de routine doivent être garanties à des fréquences déterminées par le protocole, pour pouvoir détecter les événements attendus pour les patients sortis d'essai. Les intervalles entre les évaluations d'une durée de deux fois la durée des intervalles pendant l'étude sont souvent respectés, mais aucune règle stricte ne peut être établie.

3] Mesures de confirmation / Durée de réponse :

a). 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 ou 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) défini par le protocole.

NOTES :

Des études répétées pour confirmer des changements de taille des tumeurs ne peuvent pas toujours être possible ou ne pas faire partie des pratiques standards décrites dans les essais ou la survie sans progression et la survie globale sont des objectifs essentiels. Dans ces cas, les patients n'auront pas de « confirmation de réponse ». Ceci devra être clairement énoncé dans les résultats de telles études.

b) Durée de réponse :

La **durée de réponse** est mesurée à dater du jour ou les critères de **RC** ou **RP** sont rencontrés (ceux qui sont les premiers rencontrés) jusqu'à la date ou la progression ou la récurrence est objectivement démontrée (en prenant comme référence pour les progressions, la plus petite mesure enregistrée depuis le début du traitement). La **durée de réponse complète** est mesurée du premier jour ou les critères de réponse complète sont rencontrés jusqu'à la date ou la récurrence est objectivement documentée.

c) Durée d'une maladie stable :

La durée de maladie stable est mesurée du premier jour du traitement au jour ou les critères de progression sont rencontrés (en prenant comme référence les plus petites mesures observées depuis le début du traitement). L'intérêt clinique de la durée d'une maladie stable peut varier en fonction des types et des stades des tumeurs. Dans cette perspective, il est fortement recommandé de préciser dans les protocoles le délai minimum entre 2 mesures qui définit le statut de maladie stable. Ce délai devra prendre en compte le bénéfice clinique espéré qu'une maladie stable peut apporter à la population étudiée.

NOTES :

La durée de réponse ou d'une maladie stable aussi bien que la survie sans progression est influencée par la fréquence des visites de suivi après l'évaluation de base. Il n'est pas dans le but de ce guide de définir le standard des fréquences des visites de suivi, qui doit tenir compte de nombreux paramètres comme le type et le stade de la maladie, la périodicité des traitements et les pratiques habituelles. Ainsi, ces limitations dans la précision des objectifs mesurés devront être considérées lors des comparaisons entre essais.

d) *Survie sans progression (PFS) / Temps jusqu'à progression (TTP) :*

Ce document est centré principalement sur la réponse objective. 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 / Temps jusqu'à 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/TTP, il sera nécessaire de bien documenter les données permettant d'estimer la PFS/TTP 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. Les essais non contrôlés utilisant la PFS ou le TTP comme objectif principal doivent être considérés au cas par cas, et bien décrites dans les protocoles.

REVUE DE LA REPONSE :

Pour les essais où le taux de réponse est l'objectif principal, il est fortement recommandé que toutes les réponses soient revues par un/des expert(s) indépendants de l'essai. Une revue simultanée des fiches de patients et de l'imagerie est la meilleure solution.

NOTE :

Quand une revue des images radiologique a lieu, il est aussi recommandé de disposer de clichés dépourvus de marques qui pourraient masquer les lésions ou biaiser l'évaluation des lecteurs.

RAPPORT DES RESULTATS :

Tous les patients inclus dans l'essai doivent être évalués pour la réponse au traitement, même en cas de déviation majeure ou si ils sont inéligibles. Chaque patient rentrera dans une des catégories suivantes :

- 1) Réponse Complète (**RC**)
- 2) Réponse Partielle (**RP**)
- 3) Maladie Stable (**SD**)
- 4) Progression (**PD**)
- 5) Décès précoce de cause néoplasique
- 6) Décès précoce de cause toxique
- 7) Décès précoce d'autre cause
- 9) Inconnu (non évaluable, données insuffisantes)

NOTE :

Arbitrairement, la catégorie 9 désigne habituellement de statut « inconnu » de tout type de donnée dans une base de données cliniques.

La réponse objective (RO) regroupe la réponse complète (RC) et la réponse partielle (RP).

Tous les patients éligibles seront inclus dans l'analyse principale du taux de réponse. Les patients en catégories 4-9 seront considérés comme n'ayant pas répondu au traitement (progression). Cependant, une administration incorrecte (calendrier ou dose) ne doit pas résulter en l'exclusion de l'analyse du taux de réponse. Une définition précise des items 4-9 sera spécifique de chaque protocole.

Toutes les conclusions seront basées sur tous les patients éligibles.

Des sous-analyses peuvent être réalisées sur la base de sous population de patient, excluant ceux pour lesquels des déviations majeures ont été relevées (par exemple décès précoce pour autres raisons, interruption précoce du traitement, violation majeure du protocole.....). Cependant, ces sous-analyses ne doivent pas servir de base pour tirer des conclusions concernant l'efficacité du traitement, et les raisons d'avoir exclus ces patients de l'analyse doivent être clairement exposées. Les intervalles de confiance à 95% doivent être donnés.

HOMOGENÉISATION DES DÉFINITIONS:

A partir Oxford Textbook of Oncology (vol2), Édité par M.Peckham, H. Pined, U.Veronesi, Oxford University Press 1995

A] Réponse non évaluable :

Circonstance fréquente dans laquelle le patient ne peut être classé dans les 4 catégories habituelles (réponse complète ou partielle, stable ou progression). Les raisons les plus fréquentes sont : décès précoces, perdu de vue, données non valables, traitement non complété. Dans tous ces cas, le patient doit être considéré en échec thérapeutique. Il pourrait sembler intéressant d'exclure au moins quelques uns de ces patients, par exemple ceux qui n'auraient pas reçu assez de traitement pour avoir une chance d'y répondre, mais l'exclusion de ces patients peut biaiser le taux de réponse et faire douter de l'objectivité des résultats de l'essai.

B] Survie Globale (Overall Survival) :

La survie globale est la période de temps entre une origine bien définie (habituellement la date d'inclusion dans l'essai) et le décès du patient, quelque soit sa cause.

La survie globale est souvent considérée comme l'objectif le plus important pour établir un bénéfice thérapeutique, surtout pour les tumeurs rapidement létales. C'est un objectif facilement et objectivement mesurable.

Annexe 10 : Indice de performance de l'ECOG

Grade	Indice de performance (PS)
0	Capable d'avoir une activité normale sans restriction
1	Activité physique discrètement réduite mais ambulatoire Moins de 25% du temps de jour au lit
2	Ambulatoire, indépendant, mais incapable d'un travail Debout moins de 50% du temps de jour
3	Capable uniquement de satisfaire ses propres besoins Confiné au lit près de 75% du temps d'éveil
4	Invalide, ne pouvant plus satisfaire seul à ses propres besoins Au lit tout le jour

**Annexe 11 : Conditionnement, étiquetage et stockage du
cetuximab**

DONNEES MÉDICAMENTEUSES - CETUXIMAB

Cetuximab (ERBITUX[®] solution pour perfusion à 5 mg/mL) sera préparé selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et sera fourni par Merck Santé (Meyzieu, France).

Formulation et composition

Le produit final se présente sous forme de solution stérile pour perfusion intraveineuse (solution incolore) à une concentration de 5 mg/mL en flacons de verre type 1 fermés par un bouchon de caoutchouc gris enduit de Teflon ou Flurotec et sertis par un sceau (gris) en aluminium/polypropylène.

Il se présente en flacons de volume nominal 10 mL (50 mg/10 mL), 20 mL (100 mg/20 mL), 50 mL (250 mg/50 mL) et 100 mL (500 mg/100 mL). Ces différents flacons ne seront pas forcément tous mis à disposition dans l'essai (se référer aux informations qui seront communiquées lors de la mise en place de l'essai).

La composition du produit à l'étude ainsi que les fonctions et normes de qualité de chacun des composants sont présentées ci-dessous. Notons qu'il s'agit de valeurs nominales.

Composition du cetuximab (nouvelle formulation)

Composant	Quantité	Quantité (mg/mL)	Rôle	Normes de qualité
Anticorps monoclonal cetuximab*	5 mg/mL	5 mg/mL	Principe actif	Spécification interne
Chlorure de sodium	100 mM	5.844 mg/mL	Isotonicité	Ph. Eur.
Glycine	100 mM	7.507 mg/mL	Stabilisateur	Ph. Eur.
Polysorbate 80 VS	0.01 % (w/v)	0.100 mg/mL	Stabilisateur	Ph. Eur.
Acide citrique monohydrate	10 mM	2.101 mg/mL	Tampon	Ph. Eur.
Hydroxyde de sodium 1M	q.s. to pH 5.5	q.s. to pH 5.5	Ajustement pH	Ph. Eur.
Eau pour injection	ad 1 mL	ad 1 mL **	Diluant	Ph. Eur.

* anticorps monoclonal chimérique IgG1 produit à partir d'une lignée cellulaire de mammifère (Sp2/0) par la technologie de l'ADN recombinant.

** dans des flacons de 10, 20, 50 ou 100 mL. La solution est remplie au-dessus du niveau pour chacune des présentations prévues pour assurer le volume extractible indiqué. Pas de risque pour le patient puisque la dose à administrer est calculée et contrôlée pour chacun des patients.

q.s. : autant qu'il le faut (*quantum satis*) ; ad : jusqu'à (*adde*) ; Ph. Eur. : Pharmacopée Européenne.

CONDITIONNEMENT, ÉTIQUETAGE ET STOCKAGE DU CETUXIMAB

Présentation du cetuximab

Solution pour perfusion à 5 mg/mL : flacons de 10 mL (50 mg/10 mL), 20 mL (100 mg/20 mL), 50 mL (250 mg/50 mL) ou 100 mL (500 mg/100 mL).

Conditionnement

Le cetuximab sera conditionné dans des boîtes contenant plusieurs flacons, chaque flacon contenant 5 mg/mL de cetuximab, comportant les instructions pour l'utilisation du produit en français.

Étiquetage

France :

L'étiquetage des boîtes et des flacons sera réalisé conformément aux réglementations en vigueur. Les étiquettes apposées sur les boîtes de traitement comporteront les indications suivantes :

- Nom, adresse et téléphone du promoteur et/ou investigateur.
- Nom de l'investigateur principal (si non mentionné ci-dessus).
- Forme pharmaceutique, nom et dosage du produit, voie d'administration.
- Référence de l'étude.
- Numéro de lot.
- Nombre et numéros des flacons.
- La mention : « Pour essai clinique uniquement ».
- Conditions de conservation.
- Mode d'emploi.
- Date de recontrôle.

Dispensation et stockage

Les traitements parviendront sur le site investigateur seulement après l'avis favorable du Comité d'Éthique. Le produit à l'étude sera conservé à l'écart des médicaments utilisés habituellement. L'investigateur tiendra à jour un inventaire qui inclura les informations concernant la réception, la dispensation, la récupération, le décompte des unités de traitement restantes et le retour au promoteur des produits à l'étude. En fin d'essai, les conditionnements utilisés et non utilisés seront comptabilisés par l'assistant de recherche clinique et retournés au promoteur. L'investigateur dispensera les traitements à l'étude uniquement aux patients inclus dans l'essai, selon les procédures décrites dans le protocole. Il n'est pas autorisé à utiliser les produits de l'essai à toute autre fin.

Conditions particulières de conservation et données de stabilité

Avant ouverture : le cetuximab doit être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre + 2°C et + 8°C et à l'abri de la lumière directe ou d'une source de chaleur.

Le cetuximab ne doit en aucun cas être congelé.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation (dans les poches de perfusion recommandées) a été démontrée pour une durée de 48 heures à température ambiante (jusqu'à 25°C).

Le cetuximab ne contient aucun conservateur antimicrobien ou agent bactériostatique. Sur le plan microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de stockage sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne seront normalement pas supérieures à 24 h entre 2°C et 8°C, excepté si l'ouverture a été faite dans des conditions d'asepsie validées et contrôlées.

Annexe 12 : Protocole de réalisation du cetuximab

Cetuximab (Erbix[®]) : Première perfusion = J 22 FEU VERT (écrire oui)

DATE :
 CURE N° :
 FREQUENCE :
 POIDS :kg
 TAILLE :cm
 SURFACE CORPORELLE : ...m²

GB: PN (val. absolue):
 Hb :
 PLAQUETTES :
 CREATININE :
 ECG :
 NOM ET SIGNATURE DU MEDECIN :

ETIQUETTE DU PATIENT :
 SURVEILLANCE : IONO
 Rx PULMO
 DIURESE
 AUTRES...

Heure pose	contenant-contenu traitement	mode et durée administration	TA pouls	diurèse	observations nom et signature IDE
H0 - 1H	Prednisolone (SOLUPRED [®]) 40 mg Polaramine 5 mg	per os ou IV IV			
H0	Cetuximab (Erbix [®]) 400 mg /m ² soitmg (.....milligrammes) Solution prête à l'emploi	En deux heures			
H0+ 2H	Rincure de 100 ml NaCl 0,9%	en flash			

La vitesse maximale de perfusion ne doit pas dépasser 10 mg/mn soit 2 ml /mn de solution prête à l'emploi
Le cetuximab ne doit être mélangé à aucun produit administré par voie intra veineuse
Une surveillance étroite des signes vitaux doit être réalisée tout au long de la perfusion et une heure après la fin de la perfusion
La dose de 400 mg/m² ne doit être réalisée que lors de cette injection

Cetuximab (Erbix[®]) et radiochimiothérapie concomitante

A réaliser au J29, J36, J 43, J 50, J 57, J 64, J 71

FEU VERT (écrire oui) :

DATE :
 CURE N° :
 FREQUENCE :
 POIDS :kg
 TAILLE :cm
 SURFACE CORPORELLE : ...m2

ETIQUETTE DU PATIENT :
 SURVEILLANCE : IONO
 Rx PULMO
 DIURESE
 AUTRES...

GB:
 PN (val. absolue):
 Hb :
 PLAQUETTES :
 CREATININE :
 ECG :
 NOM ET SIGNATURE DU MEDECIN :

Heure pose		contenant-contenu traitement	mode et durée administration	TA pouls	diurèse	observations nom et signature IDE
H0 – 1H		Prednisolone (SOLUPRED [®]) 40 mg Polaramine 5 mg	per os ou IV IV			
H0		Cetuximab (Erbix [®]) 250 mg /m ² soitmg (.....milligrammes) Solution prête à l'emploi	En une heure			
H0+ 2H		Rincure de 100 ml NaCl 0,9%	en flash			

La vitesse maximale de perfusion ne doit pas dépasser 10 mg/mn soit 2 ml /mn de solution prête à l'emploi
 Le cetuximab ne doit être mélangé à aucun produit administré par voie intra veineuse
 Une surveillance étroite des signes vitaux doit être réalisée tout au long de la perfusion et une heure après la fin de la perfusion
 En cas d'association concomitante avec une chimiothérapie celle-ci doit être réalisée une heure après la fin de la perfusion de cetuximab

Annexe 13 : Protocoles de l'évaluation de l'expression de l'EGFR par immunohistochimie (IHC) et Hybridation in situ (CISH)

Protocole de l'évaluation de l'expression de l'EGFR par immunohistochimie et du nombre de copies du gène de l'EGFR par Hybridation *in situ*

Les étapes techniques pour le marquage de l'EGFR (récepteur de l'EGF [epithelial growth factor]) décrites ci-dessous sont réalisées par le technicien du laboratoire d'anatomie pathologique.

Le médecin responsable du laboratoire d'anatomie pathologique s'assurera de la présence de tumeur / cellules tumorales sur les coupes utilisées.

1- Etapes principales de la technique d'immunohistochimie *in situ* pour l'EGFR (31G7) – Protocole IHC I 10

La IHC est une technique d'immunohistochimie *in situ* qui permet de détecter l'expression du gène EGFR dans certains cancers.

La technique est réalisée *in situ* sur coupes histologiques de tissu tumoral fixé dans le formol et inclus en paraffine.

La première étape de déparaffinage consiste à effectuer 3 cycles de chauffage des lames à 75°C composés d'une incubation (4 min) avec un tampon (EZ prep) et d'un rinçage (2 min).

Un traitement à la chaleur des lames (2 cycles de 2 min à 42°C, rinçage) prépare les lames avant de faire agir (4 min) l'inhibiteur de l'activité enzymatique (I-VIEW INHIBITOR) puis une protéase (4 min) est utilisée pour le démasquage du site antigénique.

L'anti-corps anti-EGFr (PREP KIT 78 Ventana®) est alors déposé (32 min) et le blocage de la biotine (I-VIEW BIOTIN Ig) est effectué (8 min).

La détection DAB utilise successivement I-VIEW SA-HRP (8 min), I-VIEW DAB + (8 min), I-VIEW H2O2 I-VIEW COPPER (4 min).

Les lames sont contre colorées à l'hématoxiline et post-contre colorées (bluing reagent).

Le montage des lames s'effectuera après rinçage à l'eau savonneuse et déshydratation à l'éthanol (2x5') et au méthyl cyclo hexane (2x5').

Références :

- CONFIRM™ anti-EGFR (31G7) anticorps primaire
- Web site : www.ventanamed.com

2- Etapes principales pour la technique d'hybridation *in situ* avec marquage à la digoxigénine - Protocole CISH R10

La CISH (hybridation chromogénique *in situ*) est une technique de biologie moléculaire dont le but est d'hybrider un gène cible avec une sonde marquée avec un chromogène type DAB.

La technique est réalisée *in situ* sur coupes histologiques de tissu tumoral fixé dans le formol et inclus en paraffine (la fixation au Bouin est proscrite pour ce type de technique).

La première étape de déparaffinage consiste à incuber les lames successivement (2x 5 min) dans du toluène, puis dans de l'éthanol à 100%, puis dans de l'eau distillée. Ensuite les lames sont chauffées à ébullition pendant 15 min dans une solution de démasquage (Tris/EDTA) et rincées à l'eau distillée.

Les tissus sont digérés par la pepsine (10 min) et les lames sont rincées à l'eau distillée. La déshydratation à l'éthanol est suivie du séchage des lames à l'air libre.

La sonde Zymed clone 31G7 (15 µl) est alors déposée sur le tissu. Le prélèvement est protégé par le dépôt d'une lamelle et « luttée » avec du « rubber cement » pour empêcher l'évaporation lors de l'incubation. L'ensemble est dénaturé à la chaleur (5 Min à 74°C) et incubé toute une nuit à 37°C en chambre humide.

Le rinçage utilise du SSC (10 min à 75°C) et de l'eau distillée. L'immunodétection s'effectue selon

les instructions du Kit de détection de polymères pour CISH Zymed.

Les lames sont contre colorées à l'hématoxyline diluée au 1/5^{ième} et rincées à l'eau du robinet.

Le montage des lames s'effectuera après déshydratation à l'éthanol et au toluène.

Références :

- « CISH PROTOCOL » de ZYMED Laboratories Inc.
- Web site : www.zymed.com

**d'anatomie pathologique des Hôpitaux du Nord,
Lyon Croix-Rousse**

Protocole ICH I10

ETAPES PRINCIPALES POUR LA TECHNIQUE D'IMMUNOHISTOCHEMIE IN SITU POUR EGFR (31G7)

1 : Objet :

Présenter les étapes techniques pour le marquage de l'EGFR par immunomarquage.

2 : Domaine d'application :

Personnel concerné : techniciennes

3 : Définition :

La ICH est une technique d'immunohistochimie in situ qui permet de détecter la surexpression du gène EGFR chez certains cancers.

4 : Documents associés :

- CONFIRM™ anti-EGFR(31G7) anticorps primaire
- Web site : www.ventanamed.com

5 : Mode opératoire :

La technique est réalisée in situ sur coupes histologiques de tissu tumoral fixé dans le formol et inclus en paraffine.

51 : Matériel

- PREP KIT 78 Ventana®
- i-View DAB
- EZ prep
- LCS
- SSC
- Lames
- Lamelles
- EtOH 100%
- Toluène

52 : Procédure Protocole N° 211 BMK iVIEW DAB Paraffine :

A Déparaffinage :

- ✓ Chauffage des lames à 75°C avec EZ prep 4 Min

✓ Rinçage	2Min
✓ Chauffage des lames à 75°C avec EZ prep	4 Min
✓ Rinçage	2Min
✓ Chauffage des lames à 75°C avec EZ prep	4 Min
✓ Rinçage	2Min
B Traitement a la chaleur, préparation des lames :	
✓ Chauffage des lames à 42°C	2 Min
✓ Rinçage	2Min
✓ Chauffage des lames à 42°C	2 Min
✓ Rinçage	2Min
C Inhibiteur de l'activité enzymatique :	
✓ I-VIEW INHIBITOR	4 Min
✓ Rinçage	2 Min
D Digestion enzymatique :	
✓ PROTEASE 1	8
Min	
✓ Rinçage	2 Min
E Addition de l'anti-corps anti-EGFr :	
✓ PREP KIT 78	32 Min
✓ Rinçage	2 Min
F Blocage de la biotine :	
✓ I-VIEW BIOTIN Ig	8 Min
✓ Rinçage	2 Min
G Détection DAB :	
✓ I-VIEW SA-HRP	8 Min
✓ Rinçage	2 Min
✓ I-VIEW DAB + I-VIEW H2O2	8 Min
✓ Rinçage	2 Min
✓ I-VIEW COPPER	4 Min
I Contre coloration :	
✓ HEMATOXYLIN	2 Min
✓ Rinçage	2 Min
J Post contre coloration :	
✓ BLUING REAGENT	2 Min

✓ Rinçage	2 Min
K Rinçage des lames :	
✓ Eau savonneuse	3x2 Min
L Déshydratation :	
✓ EtOH 70%	2 Min
✓ EtOH 85%	2 Min
✓ EtOH 95%	2 Min
✓ EtOH 100%	2 Min
K Montage des lames	

Annexe 14 : Déclaration d'HELSINKI

Déclaration d'HELSINKI

Recommandations destinées à guider les médecins dans les recherches biomédicales

Adoptée par la 18ème Assemblée Médicale Mondiale d'Helsinki (Finlande) - juin 1964 - amendée par la 29ème Assemblée Médicale Mondiale de Tokyo (Japon) - octobre 1975 - par la 35ème Assemblée Médicale Mondiale de Venise (Italie) - octobre 1983 - la 41ème Assemblée Médicale Mondiale de Hong Kong - septembre 1989 - la 52ème Assemblée Médicale Mondiale de Edimbourg - 2000 - la 54ème Assemblée Médicale Mondiale de Washington – 2002.

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'Ethique 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 pathogénèse.

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 15: comité indépendant de surveillance de l'essai

Modalités de fonctionnement et composition du comité de surveillance indépendant de l'essai intitulé : « Essai de phase II randomisé évaluant la faisabilité de l'association de Cetuximab (Erbix®) à une radiochimiothérapie concomitante chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ».

1. MISSION :

Le Comité Indépendant (CI) de surveillance est un comité consultatif chargé de donner au Promoteur de l'essai et au Conseil Scientifique le cas échéant, un avis sur la conduite de l'essai. A cet effet, il examine l'ensemble des problèmes pouvant apparaître dans l'essai, notamment scientifiques, éthiques et de tolérance, susceptibles de modifier le rapport bénéfice/risque. Suite à cet examen, il transmet par écrit ses recommandations au Promoteur et au Conseil Scientifique le cas échéant. Ces recommandations peuvent concerner notamment la poursuite, la modification ou l'arrêt de l'essai.

2. COMPOSITION DU COMITE :

Chaque membre du CI est choisi sur sa compétence dans un ou plusieurs des champs d'investigation de l'essai et il participe au comité en qualité d'expert en toute indépendance des organisations auxquelles il appartiendrait par ailleurs. Pour chaque membre, une déclaration de conflits d'intérêts sera demandée lors de la composition du CI.

La liste nominative des personnes composant le CI figure ci-dessous :

✓ **Un pneumologue :**

Pr. Vincent COTTIN

Servie de Pneumologie – Unité 91
Hôpital Cardio-vasculaire et Pneumologique Louis PRADEL
28, Avenue Doyen Lépine - 69500 Bron
Tel : 04 72 35 73 24
Email : vincent.cottin@chu-lyon.fr

✓ **Un radiothérapeute :**

Dr Line CLAUDE

Département de Radiothérapie
Centre Léon Bérard
28, rue Laennec – 69373 Lyon Cedex 08
Tel : 04 78 78 72 29
Email: claudel@lyon.fnclcc.fr

✓ **Un biostatisticien :**

Madame Silvy LAPORTE

Unité de pharmacologie Clinique
Hôpital Bellevue
27 Boulevard Pasteur - Pavillon 5 - 42055 Saint Etienne Cedex 02
Tel : 04 77 12 05 72
Email: silvy.laporte@chu-st-etienne.fr

Ces personnes désignent entre elles un Président. Il est le principal interlocuteur du Promoteur et du Conseil Scientifique de l'essai. Il est responsable de l'organisation des réunions (physiques ou téléconférences). Il est chargé de la rédaction des avis rendus et des comptes-rendus de réunions.

L'activité des membres de ce comité est volontaire et non rémunérée.

3. NOMINATION DU COMITE :

Le CI est nommé par le Promoteur sur proposition du Conseil Scientifique de l'essai et ce, pour la durée entière de l'essai.

4. MODIFICATION ET DISSOLUTION DU COMITE :

Une modification de la composition en cours d'essai doit être évitée sauf demande expresse du CI lui-même, ainsi qu'en cas de force majeure.

Le CI est dissout après la fin de l'essai par le Promoteur, une fois l'information des patients assurée et les principaux résultats scientifiques de l'essai valorisés. Chacun des membres en est informé individuellement par le Promoteur.

5. FONCTIONNEMENT DU COMITE :

5.1 Organisation des réunions :

Une réunion de présentation de l'essai au CI est organisée dans toute la mesure du possible avant le début de l'essai, à l'initiative du Promoteur et du Président du Conseil Scientifique, le cas échéant.

Des réunions extraordinaires peuvent être demandées par le Promoteur ou le Président du Conseil Scientifique de l'essai, notamment en cas :

- de fréquence accrue des effets indésirables attendus,
- d'événements indésirables graves liés aux procédures ou aux méthodes diagnostiques de l'essai clinique.

5.2 Tenue des réunions :

La date et l'heure de chaque réunion ainsi que l'ordre du jour sont décidés en commun par le Président du CI et le Promoteur ou le Président du Conseil Scientifique de l'essai. L'ordre du jour comprend la liste des questions pour lesquelles le Promoteur ou le Conseil Scientifique demande une aide à la décision. Le président du CI peut également aborder toute autre question qui lui paraîtrait pertinente.

Le centre de statistique de l'essai (Unité de Biostatistique et d'Evaluation des Thérapeutiques du Centre Léon Bérard, Lyon) fourni au CI toutes les informations utiles. Ces informations comportent des données relatives à l'essai lui-même (dernier état du protocole et des amendements, état du recrutement et du suivi, liste des événements indésirables, etc.).

Pour chaque revue des données, le centre de statistique de l'essai prépare un rapport d'analyse conformément à la liste des tables validée par le CI en début d'essai. Le rapport sera communiqué aux membres du CI environ une semaine avant la date de la réunion afin que ceux-ci puissent en prendre note et éventuellement demander des analyses complémentaires. Les analyses seront réalisées sur toutes les données disponibles, validées ou non. Les rapports

seront envoyés par courrier avec accusé de réception ou par courrier électronique en format compressé avec mot de passe.

Des données extérieures à l'essai (littérature médicale et scientifique ou données sur d'autres essais en cours) peuvent être fournies au CI le cas échéant.

Muni des informations reçues, le CI délibère selon l'ordre du jour qu'il a établi. Il rédige un avis qui est signé et transmis par écrit au Promoteur et au Président du Conseil Scientifique de l'essai. Cet avis peut se borner à constater la bonne marche de l'essai, sans exiger de modifications majeures. Dans d'autres cas, le CI sera amené à demander des compléments d'information, des analyses supplémentaires des données, des modifications de la note d'information des patients ou du consentement de participation. Enfin, il peut être amené à recommander des décisions majeures, telles que l'arrêt prématuré d'un bras de traitement, voire l'arrêt de l'essai ou des modifications profondes du protocole.

Les délibérations du CI sont confidentielles. Les membres du CI s'engagent à ne pas dévoiler à qui que ce soit les résultats des analyses intermédiaires qui leurs sont fournis. Le Président sera chargé de transmettre les recommandations du CI au Promoteur et au Conseil Scientifique.

5.3 Critères d'arrêt de l'essai :

Le critère prévu de surveillance est la notification au CI des événements toxiques non-hématologiques et hors nausées – vomissements (TNHNV) de grade ≥ 4 selon les critères du NCI-CTCAE, survenues chez les patients inclus dans l'essai à partir de la randomisation et jusqu'à la fin de la radiochimiothérapie concomitante (J71). La surveillance de cette toxicité sera basée sur la comparaison de la fréquence observée à un taux jugé acceptable (excès absolu de toxicité). Cette comparaison sera réalisée d'une part en considérant spécifiquement chaque bras d'essai, et d'autre part l'ensemble des patients des 2 bras de l'essai.

L'incidence de ce type d'événements toxiques (TNHNV) de grade ≥ 4 dans la population concernée par l'essai varie d'après les données de la littérature et d'après notre expérience clinique entre 5% et 15%. Les paramètres choisis pour construire la règle d'arrêt sont basés sur cette expérience, avec $\pi_0 = 5\%$, $\pi_1 = 5\%$, et en posant $\alpha = 5\%$ et $\beta = 10\%$. Avec ces paramètres, le risque de conclure à tort à un excès de toxicité (alors qu'en fait le taux réel est égal à $\pi_0 \leq 5\%$) est de 5% ; et la puissance pour détecter un excès de toxicité (si le taux réel est égal à $\pi_1 = 15\%$) est de 90%. En utilisant le test de Wald avec ces paramètres, on peut définir les règles d'arrêt suivantes :

Tableau 1 – Règles d'arrêt pour TNHNV de grade ≥ 4

Nombre de patients randomisés par bras	Nombre de patients présentant une TNHNV de grade ≥ 4
≤ 2	1 ou 2 : information du Comité
3 - 6	3
7 - 17	4
≥ 18	5

Pour les 2 premiers patients inclus dans chacun des bras de l'essai, la survenue d'une TNHNV de grade ≥ 4 dans l'un ou l'autre des bras sera notifiée précisément (documentation clinique) au CI, qui pourra prendre toute décision appropriée concernant la suspension de l'essai dans le bras concerné.

Par la suite, le CI sera régulièrement informé dans chacun des bras de l'essai du nombre de patients ayant présenté une TNHNV de grade ≥ 4 selon les paliers d'inclusion définis dans le tableau 1. Si le nombre de patients présentant une TNHNV de grade ≥ 4 atteint la limite définie par ce plan séquentiel (par exemple un quatrième accident toxique parmi les 10 premiers patients d'un des 2 bras) alors l'arrêt du bras considéré sera à discuter par le CI.

5.4 Diffusion de l'avis du Comité :

L'avis du CI est transmis dans les meilleurs délais au Promoteur et au Président du Conseil Scientifique de l'essai, le cas échéant (cf. tableau 2). Il sera transmis par le Promoteur CPP et aux autorités compétentes dans le cadre du rapport de tolérance annuel de l'essai. Sauf exception, il n'a pas à être diffusé à d'autres personnes que les destinataires indiqués ci-dessus.

5.5 Prise en compte de l'avis du Comité :

Dès réception de l'avis du CI, le Promoteur ou le Conseil Scientifique délibèrent et prennent leur décision. Il est habituel qu'ils se conforment à l'avis du CI, mais ils n'y sont pas obligés car cet avis est consultatif.

5.6 Autorités Compétentes et Comité :

Tous les avis du CI sont classés et archivés par le Promoteur dans le dossier de l'essai. Ils peuvent être consultés à tout moment par l'Autorité Compétente qui en fait la demande.

Tableau 2 – Modèle de rapport pour le Comité Indépendant de surveillance

Conclusions du CI :

Essai de phase II randomisé évaluant la faisabilité de l'association de cetuximab (Erbix®) à une radiochimiothérapie concomitante chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé.

- Présents :

- Statisticien(s) du le centre de statistique de l'essai :

Après revues des données en date du :

Le CI recommande :

- Continuation de l'essai sans amendement
- Continuation de l'essai avec amendement
- Arrêt du bras cisplatine-vinorelbine + Radiothérapie concomitante
- Arrêt du bras cisplatine-étoposide + Radiothérapie concomitante
- Arrêt de l'essai
- Autre

Commentaires :

Pour le CI, le Président :

Annexe 16: Résumé des caractéristiques des produits de chimiothérapie utilisés (DA)

NAVELBINE[®], Vinorelbine

1. DENOMINATION

NAVELBINE[®] 10 mg/1 ml, solution injectable en flacon. NAVELBINE[®] 50 mg/5 ml, solution injectable en flacon.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Principe actif Navelbine[®] 10 mg/1 ml : vinorelbine 10 mg sous forme de ditartrate de vinorelbine 13,85 mg, eau pour préparations injectables q.s.p. 1 ml pour un flacon. Principe actif Navelbine[®] 50 mg : vinorelbine 50 mg sous forme de ditartrate de vinorelbine 69,25 mg, eau pour préparations injectables q.s.p. 5 ml pour un flacon. Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Cancer du poumon non à petites cellules - Cancer du sein métastatique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie intraveineuse stricte.

En monothérapie, la dose habituelle est de 25 à 30 mg/m² administrée à fréquence hebdomadaire. *En polychimiothérapie*, la dose et la fréquence sont fonction du protocole. La dose injectée doit être diluée dans un soluté physiologique (125 ml par exemple) et perfusée sur une courte période (6 à 10 minutes). L'administration devra être suivie d'un rinçage abondant de la veine par le soluté physiologique.

Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4). Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

- La tolérance et l'efficacité de Navelbine[®] n'ont pas été étudiées chez l'enfant.

Attention : il est extrêmement important de s'assurer que l'aiguille est correctement introduite dans la veine avant de commencer l'injection. En cas d'extravasation, il peut survenir une cellulite voire une nécrose. Il convient alors d'interrompre immédiatement l'injection et d'aspirer le maximum de produit extravasé, la quantité restante doit être administrée par une autre veine. L'application de chaleur modérée facilite la diffusion du produit et semble réduire le risque de cellulite.

En cas de contact accidentel avec l'œil, faire immédiatement un lavage abondant de l'œil.

Modalités de manipulation

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel 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 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 vomissures 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 dispositions 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

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants : hypersensibilité connue à la vinorelbine ou à d'autres vinca-alcaloïdes, taux de neutrophiles inférieur à 1500/mm³ ou infection sévère actuelle ou récente (dans les 2 semaines), femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (voir rubriques 4.4 et 4.6), grossesse et allaitement, en association avec le vaccin anti-amarile (fièvre

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

4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde : Navelbine® doit être administrée par voie intraveineuse stricte.

Précautions d'emploi : La conduite du traitement doit être effectuée sous contrôle hématologique rigoureux avant toute nouvelle injection (détermination du taux d'hémoglobine, du nombre de leucocytes, neutrophiles et plaquettes). La toxicité limitante est la neutropénie. Cet effet non cumulatif voit son nadir entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour suivant l'administration et est rapidement réversible dans les 5 à 7 jours qui suivent l'arrêt du traitement. Si le taux de neutrophiles est inférieur à 1500/mm³ et/ou si le nombre de plaquettes inférieur à 75000/mm³, l'administration doit être retardée jusqu'à normalisation de ces paramètres. En cas de signes ou de symptômes évocateurs d'une infection, il faut procéder sans tarder à des examens. Dans une étude de phase I, la pharmacocinétique de Navelbine® n'a pas été modifiée chez 6 patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée recevant une dose maximale de 25 mg/m² et chez 8 patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère recevant une dose maximale de 20 mg/m². Par conséquent, par mesure de précaution en cas d'insuffisance hépatique sévère, réduire la posologie et surveiller étroitement les paramètres hématologiques (voir rubrique 5.2.). Etant donné que la vinorelbine n'est éliminée qu'en faible partie par voie rénale, une réduction de la dose de Navelbine® ne se justifie pas sur le plan pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Une prudence accrue est recommandée chez tous les patients présentant une pathologie cardiaque ischémique (voir rubrique 4.8). Eviter toute contamination accidentelle de l'œil : risque d'irritation sévère, voire ulcération de la cornée si le produit est projeté sous pression (voir rubrique 4.2). Navelbine® ne doit pas être administrée en même temps qu'une radiothérapie dont les champs incluent le foie.

Femmes en âge de procréer : Il importe de vérifier par un test de grossesse, l'absence de grossesse avant l'administration de vinorelbine (voir rubrique 4.6).

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 : Vaccin anti-amarile (la fièvre jaune) :** risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

- **Associations déconseillées : Vaccins vivants atténués (sauf la 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). **Phénytoïne** (et, par extrapolation, fosphénytoïne). Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de la perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

- **Associations à prendre en compte : Ciclosporine** Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération. **Tacrolimus** 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.

4.6. Grossesse et allaitement :

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

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

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

4.8. Effets indésirables :

- **Système hématopoïétique : neutropénie** : c'est la toxicité limitante (grade 3 : 24,3% et grade 4 : 27,8% en monothérapie), elle est réversible dans les 5 à 7 jours qui suivent l'arrêt du traitement et est non cumulative. Le nadir survient généralement entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour après l'administration de Navelbine[®]. **Anémie** : (grade 3-4 : 7,4% en monothérapie) et thrombopénie (grade 3-4 : 2,5% en monothérapie) ont été observées mais ont rarement été sévères.

- **Système nerveux : périphérique** : les troubles neurologiques (grade 3-4 : 2,7%) sont généralement limités à l'abolition des réflexes ostéotendineux. Les paresthésies sévères avec troubles de la sensibilité et/ou moteurs sont peu fréquentes. Après un traitement prolongé, des cas de faiblesse des membres inférieurs ont été rapportés. Ces effets sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Végétatif : des troubles neuromoteurs ont été observés. La manifestation principale est la parésie intestinale entraînant une constipation (grade 3-4 : 2,7% en monothérapie et grade 3-4 : 4,1% lorsque Navelbine[®] est administrée en association) évoluant rarement jusqu'à l'iléus paralytique. L'incidence de ces effets peut être augmentée lorsque Navelbine[®] est associée à d'autres chimiothérapies.

- **Système gastrointestinal** : nausées, vomissements : l'incidence de ces effets est relativement faible mais elle peut être augmentée lorsque Navelbine[®] est associée à d'autres produits de chimiothérapie (grade 3-4 : 2,2% en monothérapie). Des stomatites et des diarrhées généralement légères et modérées peuvent survenir. Une constipation évoluant rarement jusqu'à l'iléus paralytique. De rares cas de pancréatites ont été rapportés.

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

- **Appareil respiratoire** : comme les autres vinca-alcaloïdes, Navelbine[®] est susceptible d'entraîner des états dyspnéiques et un bronchospasme. Ces réactions débutent dans les minutes qui suivent l'injection, mais elles peuvent survenir plusieurs heures après. De rares cas de pneumopathies interstitielles ont été rapportés, en particulier chez des patients traités avec Navelbine[®] en associant avec la mitomycine C.

- **Appareil cardiovasculaire** : quelques rares cas d'ischémie myocardique (infarctus du myocarde, angor, et/ou modifications transitoires de l'électrocardiogramme) ont été rapportés.

- **Peau** : alopecie généralement d'intensité légère chez 21% des patients (grade > 2 : 4,1% en monothérapie) pouvant apparaître progressivement lors d'un traitement prolongé. Dans de rares cas, des réactions cutanées généralisées.

- **Foie** : des élévations transitoires des paramètres hépatiques sans symptôme clinique ont été rapportées.

- **Réactions locales** : comme les autres vinca-alcaloïdes, Navelbine[®] possède un pouvoir vésicant modéré. Les réactions observées au point d'injection peuvent être des érythèmes, des sensations de brûlures, une décoloration de la veine, des phlébites localisées. Dans de rares cas, des nécroses locales ont été observées. Ces effets peuvent être limités par un bon positionnement de l'aiguille ou du cathéter dans la veine (voir rubrique 4.2).

- **Autres effets indésirables ont été observés** : fatigue, fièvre, arthralgies incluant des douleurs de la mâchoire, myalgies et douleurs de localisation variée (douleurs de la poitrine, douleurs au site tumoral), hyponatrémies sévères rares.

4.9. Surdosage : La conséquence majeure d'un surdosage est l'apparition d'une granulopénie sévère avec son risque de surinfection pouvant mettre en cause le pronostic vital.

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 doivent être instaurées à la libre appréciation du médecin, il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage en Navelbine[®].

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques :

L01CA04 : VINCA-ALCALOIDES ET ANALOGUES (L - Antinéoplasiques et immunomodulateurs)
Antinéoplasique cytostatique de la famille des vinca-Alcaloïdes. La cible moléculaire de l'activité de la Navelbine[®] est l'équilibre dynamique tubuline/microtubule. La Navelbine[®] inhibe la polymérisation de la tubuline. Elle agit préférentiellement sur les microtubules mitotiques, et n'affecte les microtubules axonaux qu'à forte concentration. Son pouvoir spiralisant de la tubuline est inférieur à

celui de la vincristine. La Navelbine® bloque la mitose en phase G2+M et provoque la mort cellulaire en interphase ou à la mitose suivante.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques :

Après injection intraveineuse en bolus ou en perfusion, les concentrations sanguines de la vinorelbine décroissent de façon tri-exponentielle avec une phase d'élimination lente. Les paramètres pharmacocinétiques moyens de la vinorelbine sont évalués dans le sang total. La demi-vie d'élimination est d'environ 38 h. La clairance totale est élevée : 0,72l/h/kg (extrêmes : 0,32-1,26 l/h/kg) et proche du débit sanguin hépatique. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est grand : 21,2 l/kg (extrêmes : 7,5-39,7 l/kg) caractérisant une large distribution tissulaire. En particulier, 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 vinorelbine n'a pas été détectée au niveau du système nerveux central. L'exposition sanguine augmente proportionnellement à la dose ; La linéarité de la pharmacocinétique de la vinorelbine a été démontrée jusqu'au niveau de dose 45 mg/m². Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible (13,5 %). La vinorelbine est fortement liée aux cellules sanguines, en particulier aux plaquettes (78 %). La vinorelbine est métabolisée essentiellement par l'isoforme CYP3A4 des cytochromes P450. Tous les métabolites ont été identifiés et aucun n'est actif, à l'exception de la 4-O-déacétyl-vinorelbine, qui est le principal métabolite détecté dans le sang. Le métabolisme de la vinorelbine ne fait intervenir ni glucuroconjugaison, ni sulfoconjugaison. L'excrétion biliaire est la voie d'élimination prédominante, sous forme de vinorelbine et de métabolites. La vinorelbine inchangée est le composé majoritaire. L'élimination rénale est faible (< 20% de la dose) et se fait essentiellement sous forme inchangée. Bien que l'impact des dysfonctions rénales sur l'élimination de la vinorelbine n'ait pas été évalué, il n'y a pas lieu de réduire la posologie chez les patients insuffisants rénaux car l'élimination rénale de vinorelbine est faible. L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la vinorelbine a tout d'abord été étudié chez des patients atteints de métastases hépatiques consécutives à un cancer du sein. L'étude concluait qu'une modification de la clairance était observée uniquement lorsque le taux d'envahissement hépatique était supérieur à 75 %. Par ailleurs, une étude de phase I a été menée chez des patients à fonction hépatique altérée : 6 patients en insuffisance modérée (bilirubinémie ≤ 2 fois la LSN et taux de transaminases ≤ 5 fois la LSN) traités à la dose maximale de 25 mg/m² et 8 patients en insuffisance sévère (bilirubinémie > 2 fois la LSN et/ou taux de transaminases > 5 fois la LSN) traités à la dose maximale de 20 mg/m². La clairance totale chez ces patients était similaire à celle des patients à fonction hépatique normale et démontrait que la pharmacocinétique de la vinorelbine n'est pas modifiée en cas d'insuffisance hépatique quelqu'en soit le degré. Une forte corrélation a été établie entre l'exposition sanguine à la vinorelbine et la leucopénie ainsi que la neutropénie.

5.3. Données de sécurité précliniques :

- **Potentiel mutagène et carcinogène** : L'administration de Navelbine® par voie intraveineuse induit la formation de cellules aneuploïdes et des polyploïdes chez le hamster chinois. Les études de carcinogénicité effectuées par voie intraveineuse une fois toutes les deux semaines pendant 18 mois chez la souris aux doses de 0.08, 0.25 et 0.80 mg/kg et pendant 24 mois chez le rat aux doses de 0.04, 0.13 et 0.40 mg/kg se sont révélées négatives.

- **Etudes de la reproduction** : Les études réalisées chez le rat ont montré que l'administration de Navelbine® induit une embryofœtaléthalité et des effets tératogènes. La dose sans effet toxique est 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 est observé dans la descendance jusqu'à la 7^e semaine de vie.

- **Pharmacologie de sécurité** : Les études de pharmacologie de sécurité mises en œuvre chez le chien et le singe n'ont pas révélé d'effet sur le système cardio-vasculaire.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients : Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités : Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation : Avant ouverture : 3 ans. Après ouverture, la stabilité physico-chimique de la solution seule ou diluée a été démontrée pour 24 heures à 25°C. Toutefois, du point de vue microbiologique le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et à conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur : NAVELBINE® 10 mg : 1 ml en flacon (verre) ; boîte de 1 et 10. NAVELBINE® 50 mg : 5 ml en flacon (verre) ; boîte de 1 et 10.

6.6. Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination : La solution peut être diluée dans du sérum physiologique ou glucosé en flacon verre pour perfusion ou en poche PVC. La manipulation de ce cytotoxique 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). En cas de contact du produit avec l'œil, faire immédiatement un lavage abondant et prolongé. En cas de projection cutanée accidentelle, procéder à un lavage abondant à l'eau puis au savon doux suivi d'un rinçage abondant et prolongé. Avant d'être administrées, les solutions injectables doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une décoloration.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : PIERRE FABRE MEDICAMENT - 45, place Abel Gance, 92654 BOULOGNE CEDEX, FRANCE. Tél. : 01.49.10.80.00 – Fax : 01.49.10.96.23 – Tél. Pharmacovigilance : 01.49.10.96.18.

8. PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

NAVELBINE® 10 mg : 331 903.8 : 1 ml en flacon (verre) - 331 904.4 : 1 ml en flacon (verre), boîte de 10.

NAVELBINE® 50 mg : 331 844.1 : 5 ml en flacon (verre) - 331 845.8 : 5 ml en flacon (verre), boîte de 10.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION : Avril 1989 / Avril 2004.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : Juillet 2006.

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. Agréé aux collectivités.

NAVELBINE® : marque enregistrée de PIERRE FABRE MEDICAMENT. Médicament commercialisé par les Laboratoires PIERRE FABRE ONCOLOGIE.

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi "Informatique et Liberté" du 6 janvier 1978, modifiée par la loi du 6 août 2004, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable

VEPESIDE[®], Etoposide

FORME

Solution pour perfusion

COMPOSITION

Par ampoule(s)

étoposide 100 mg

Excipients : polysorbate 80, acide citrique anhydre, carbone dioxyde, alcool benzylique, macrogol 300, éthanol.

INDICATIONS

Le Vepeside-Sandoz[®] a démontré son activité en monochimiothérapie ; Toutefois, il n'est habituellement utilisé qu'en association, dans les protocoles de polychimiothérapie dans :

- les carcinomes embryonnaires du testicule ;
- les cancers bronchiques à petites cellules ;
- les cancers bronchiques non à petites cellules ;
- les chorio-carcinomes placentaires ;
- les cancers du sein antérieurement traités ;
- les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens ;
- les leucémies aiguës : dans le traitement d'induction de la rémission complète des formes en rechute, et dans certaines modalités de traitement d'entretien de la rémission complète.

Dans ces deux dernières indications que sont les lymphomes malins et les leucémies aiguës, le Vepeside-Sandoz[®] peut être également utilisé dans les protocoles d'intensification thérapeutique.

L'activité immunosuppressive du Vepeside-Sandoz[®] administré seul dans la prévention du rejet de greffe n'est pas documentée.

POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

Par voie intraveineuse, le produit s'administre dans une perfusion de sérum physiologique ou de sérum glucosé, d'une durée qui ne doit pas être inférieure à 60 min.

La dilution doit se faire extemporanément.

Les doses unitaires usuelles sont comprises entre 50 et 150 mg/m²/24 h, le plus souvent pendant 1 à 3 jours selon le protocole utilisé.

Dans les protocoles d'intensification thérapeutique (leucémies aiguës, lymphomes malins) :

. 40 à 60 mg/kg en dose unique, lorsque le Vépéside-Sandoz[®] est associé à l'irradiation corporelle totale fractionnée ;

ou :

. 40 mg/kg en dose unique ou 300-400 mg/m² pendant 3 jours consécutifs, lorsque le Vépéside-Sandoz est associé à d'autres chimiothérapies, 3 à 8 jours avant la greffe, en perfusion sur 4 heures. Vépéside-Sandoz[®] peut être dilué dans des solutions injectables de chlorure de sodium à 0,9 pour cent, de glucose à 5 pour cent, de B27.

Une solution diluée non limpide ne doit pas être utilisée.

Les temps de passage de la perfusion ne doivent pas être inférieurs à 60 minutes. En particulier, l'injection intraveineuse directe est proscrite.

CONTRE-INDICATIONS

Absolue(s) :

Hypersensibilité à l'un des composants

Grossesse

Allaitement

MISES EN GARDE et PRECAUTIONS D'EMPLOI

Traitement à administrer en milieu hospitalier

Cette spécialité est réservée à l'usage hospitalier.

Une surveillance médicale stricte doit être assurée. En particulier, des contrôles sanguins réguliers et périodiques (commençant avant la prescription du produit, qu'il s'agisse d'une première administration ou d'une reprise de traitement) sont indispensables.

Surveillance de la formule sanguine avant et pendant le traitement

Une surveillance médicale stricte doit être assurée. En particulier, des contrôles sanguins réguliers et périodiques (commençant avant la prescription du produit, qu'il s'agisse d'une première administration ou d'une reprise de traitement) sont indispensables.

Déficit immunitaire

L'utilisation doit être pesée en fonction du risque de myélosuppression chez les sujets ayant une leucopénie en dessous de $3000/\text{mm}^3$ et/ou une thrombopénie inférieure à $100000/\text{mm}^3$.

Insuffisance rénale

Chez l'insuffisant rénal dont la clairance plasmatique à la créatinine est inférieure à 60 ml/min, il convient de réduire les doses en fonction de ce paramètre pour chaque patient.

Administrer par voie intraveineuse stricte

Le Vépéside-Sandoz[®], solution injectable, n'est utilisable que par voie intraveineuse stricte en perfusion.

En cas d'extravasation arrêter la perfusion et traiter la zone infiltrée

Conduite à tenir en cas d'extravasation sous perfusion intra-veineuse :

- arrêter la perfusion aux premiers signes de brûlures ;
- injecter par voie sous-cutanée un corticoïde (100 à 300 mg d'hydrocortisone ou 4 à 12 mg de dexaméthasone) autour de la lésion ;
- appliquer une pommade à l'hydrocortisone à 1% sur la zone infiltrée, jusqu'à disparition de l'érythème ;
- appliquer des pansements secs, pendant 24 h, sur la zone infiltrée.

Tenir compte de la teneur en alcool

IAM : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

DC INTERACTIONS (début page)

Interactions médicamenteuses :

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.

Contre-indiquées :

Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

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 (polyomyélite).

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.

A prendre en compte :

Ciclosporine et, par extrapolation, tacrolimus : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse :

L'utilisation de l'étoposide est contre-indiquée chez la femme enceinte.

Allaitement :

L'utilisation de l'étoposide est contre-indiquée en cas d'allaitement.

EFFETS INDESIRABLES

Leucopénie

Thrombopénie (Rare)

Hypotension artérielle

Réaction anaphylactique (Occasionnel)

Leucémie aiguë myéloblastique

Nausée

Vomissement

Alopécie

Paresthésie (Rare)

Inflammation muqueuse

PHARMACODYNAMIE

Classement ATC :

L01CB01 / ETOPOSIDE

Classement Vidal :

Antinéoplasique : dérivé de podophyllotoxine

PRESENTATIONS

Liste I

CIP : 5589925 (VEPESIDE[®] 100 mg/5 ml sol p perf IV : 5Amp/5ml).

Disponibilité : hôpitaux

Agréé aux collectivités

CISPLATYL[®], Cisplatine

FORMES et PRÉSENTATIONS

Solution injectable pour perfusion IV à 10 mg/10 ml : Flacons de 10 ml, boîte de 10.
Solution injectable pour perfusion IV à 25 mg/25 ml : Flacons de 25 ml, boîte de 10.
Solution injectable pour perfusion IV à 50 mg/50 ml : Flacons de 50 ml, boîte de 5.

COMPOSITION

par flacon de 10 ml de 25 ml de 50 ml

Cisplatine (DCI)

10 mg 25 mg 50 mg

Excipients (communs) : chlorure de sodium, acide chlorhydrique qsp pH 3,5, eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

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 ORL,
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.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Cisplatyl[®] doit être administré par voie intraveineuse stricte dans la tubulure d'une perfusion.

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 adéquates doivent être maintenues 24 heures après 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...).

Mode 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 vomissures 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.

DC CONTRE-INDICATIONS

Allergie reconnue au cisplatine ou aux produits contenant du platine.

Femme enceinte ou qui allaite (cf Grossesse/Allaitement).

Vaccin contre la fièvre jaune et phénytoïne à visée prophylactique (cf Interactions).

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

Afin de réduire le risque d'insuffisance rénale (cf Effets indésirables), 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 (cf Posologie/Mode d'administration). 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) : cf Interactions.

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.

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Communes à tous les cytotoxiques :

Anticoagulants oraux : 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.

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.

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).

Nécessitant des 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.

A prendre en compte :

Ciclosporine (et, par extrapolation, tacrolimus) : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Liée au cisplatine :

A prendre en compte :

Aminosides (voie parentérale) : addition des effets néphrotoxiques, notamment en cas d'insuffisance rénale préalable et addition des effets ototoxiques.

DC GROSSESSE et ALLAITEMENT

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) : cf Sécurité préclinique.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique 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.

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

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

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Toxicité rénale : elle 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 hydroélectrolytiques, 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.

Toxicité auditive : 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 (4000 à 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.

Toxicité hématopoïétique : 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 situe généralement vers la 3^e semaine, la récupération s'effectuant le plus souvent vers la 5^e ou 6^e semaine.

Troubles gastro-intestinaux : 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.

Troubles neurologiques : des neuropathies périphériques ont été signalées, le plus souvent après des traitements prolongés (4 à 7 mois). Des pertes du 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.

DC 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.

PP PHARMACODYNAMIE

Antinéoplasique 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.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les études de pharmacocinétique 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 moléculaire avec un $T_{1/2\alpha}$ de 26 à 30 minutes et un $T_{1/2\beta}$ de 50 à 60 minutes ;

une décroissance plasmatique du platine lié aux protéines qui se fait selon un $T_{1/2\alpha}$ de 30 à 50 minutes et un $T_{1/2\beta}$ 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-protéine puisse être la source d'un relargage de cisplatine dans le sang circulant.

PP SÉCURITE 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.

DP INCOMPATIBILITÉS

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

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A 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.

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.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Cisplatyl[®] est un agent antinéoplasique et, comme tous les autres composés susceptibles d'être toxiques, il doit être manipulé et préparé avec précaution. 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 (cf Posologie/Mode d'administration).

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

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.

AMM 559 386.1 (1995 rév 14. 12. 2004) 10 mg.

559 390.9 (1995 rév 14. 12. 2004) 25 mg.

559 393.8 (1995 rév 14. 12. 2004) 50 mg.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Collect.

Sanofi-aventis france

1-13, bd Romain-Rolland. 75014 Paris

Tél : 01 57 63 23 23

Info médic et pharmacovigilance :

Tél (n° Vert) : 08 00 39 40 00

Fax : 01 57 62 06 62

TAXOTERE[®], docétaxel

FORMES et PRÉSENTATIONS

Solution à diluer (visqueuse, limpide, jaune à jaune marron) et solvant (incolore) pour perfusion à 20 mg : Flacon unidose de 7 ml avec capsule verte + flacon unidose de solvant de 7 ml avec capsule transparente, boîte unitaire.

Solution à diluer (visqueuse, limpide, jaune à jaune marron) et solvant (incolore) pour perfusion à 80 mg : Flacon unidose de 15 ml avec capsule rouge + flacon unidose de solvant de 15 ml avec capsule transparente, boîte unitaire.

COMPOSITION

<i>Solution à diluer</i> :	<i>p flacon</i>	
Docétaxel (DCI) trihydraté exprimé en docétaxel anhydre	20 mg	80 mg

Excipient (commun) : polysorbate 80.

La solution visqueuse contient 40 mg/ml de docétaxel (anhydre).

Le flacon de Taxotere[®] 20 mg contient 0,5 ml d'une solution de docétaxel à la concentration de 40 mg/ml dans du polysorbate 80 (volume de remplissage : 24,4 mg/0,61 ml) et le flacon de Taxotere[®] 80 mg contient 2 ml d'une solution de docétaxel à la concentration de 40 mg/ml dans du polysorbate 80 (volume de remplissage : 94,4 mg/2,36 ml). Ce volume de remplissage a été établi pendant le développement de Taxotere[®] pour compenser les pertes liquidiennes pendant la préparation du prémélange dues à la formation de mousse, à l'adhésion sur la paroi du flacon et au « volume mort ». Ce surremplissage permet d'assurer qu'après dilution avec la totalité du flacon de solvant accompagnant le flacon de Taxotere[®] 20 mg et Taxotere[®] 80 mg, le volume minimal extractible de prémélange de respectivement 2 ml et 8 ml contient 10 mg/ml de docétaxel, ce qui correspond à la quantité indiquée de respectivement 20 mg et 80 mg par flacon.

<i>Solvant</i> :	<i>p flacon</i>	
13 % (m/m) d'éthanol dans de l'eau ppi	1,5 ml	6 ml

Chaque flacon de solvant pour Taxotere[®] 20 mg contient 1,98 ml (volume de remplissage) de solvant et chaque flacon de solvant pour Taxotere[®] 80 mg contient 7,33 ml (volume de remplissage) de solvant. L'ajout de la totalité du contenu du flacon de solvant au flacon de Taxotere[®] assure au prémélange une concentration de 10 mg/ml en docétaxel.

INDICATIONS

- Cancer du sein :
Taxotere[®] (docétaxel) en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire.
Taxotere[®] (docétaxel) en association à la doxorubicine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection.
Taxotere[®] (docétaxel) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant.
Taxotere[®] (docétaxel) en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
Taxotere[®] (docétaxel) en association à la capécitabine est indiqué dans le traitement du cancer

du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline.

- Cancer du poumon non à petites cellules :
Taxotere[®] (docétaxel) est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.
Taxotere[®] (docétaxel) en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résecable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.
- Cancer de la prostate :
Taxotere[®] (docétaxel) en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.
- Cancer gastrique :
Taxotere[®] (docétaxel) en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

L'utilisation du docétaxel doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration de cytotoxiques et le docétaxel doit être administré sous contrôle d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

Posologie recommandée :

Dans les cancers du sein et du poumon non à petites cellules et gastrique, et sauf contre-indication, une prémédication par un corticoïde oral peut être utilisée, tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple : 8 mg 2 fois par jour) pendant 3 jours en commençant la veille de la perfusion du docétaxel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Une prophylaxie par G-CSF peut être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique.

Dans le cancer de la prostate, compte tenu de l'utilisation concomitante de prednisone ou de prednisolone, la prémédication orale de dexaméthasone recommandée est de 8 mg, 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la perfusion de docétaxel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le docétaxel est administré en une perfusion de 1 heure, toutes les 3 semaines.

Cancer du sein :

Dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable présentant un envahissement ganglionnaire, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² administrée 1 heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (cf : Ajustement posologique).

Pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, la posologie recommandée du docétaxel en monothérapie est de 100 mg/m². En première ligne, le docétaxel à la dose recommandée de 75 mg/m² est associé à la doxorubicine (50 mg/m²).

En association au trastuzumab, la posologie recommandée de docétaxel est de 100 mg/m² toutes les 3 semaines, associé au trastuzumab administré toutes les semaines. Dans l'étude pivotale, la première perfusion de docétaxel a été effectuée le lendemain de la première administration de trastuzumab. Les cures suivantes de docétaxel ont été administrées immédiatement après la fin de la perfusion du trastuzumab si la dose précédente de trastuzumab avait été bien tolérée. Pour la posologie et le mode d'administration du trastuzumab, voir le Résumé des caractéristiques du produit.

En association à la capécitabine, la posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m² toutes les 3 semaines, associé à 1250 mg/m² de capécitabine 2 fois par jour (dans les 30 minutes qui suivent un repas) pendant 2 semaines, suivi d'une période sans traitement de 1 semaine. Pour le calcul de la dose de capécitabine en fonction de la surface corporelle, voir le Résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine.

Cancer du poumon non à petites cellules :

Chez les patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules et n'ayant reçu aucune chimiothérapie antérieure, les doses recommandées sont de 75 mg/m² de docétaxel, suivis immédiatement par 75 mg/m² de cisplatine en 30 à 60 minutes. Après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, la dose recommandée est de 75 mg/m² de docétaxel en monothérapie.

Cancer de la prostate :

La posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m². La prednisone ou la prednisolone orale est administrée en continu, à raison de 5 mg 2 fois par jour (cf Pharmacodynamie).

Cancer gastrique :

La posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² suivi le même jour par une perfusion de 1 à 3 heures de cisplatine à la posologie de 75 mg/m². Immédiatement après la fin de la perfusion de cisplatine, débute la perfusion continue sur 5 jours de 5-fluorouracile à la posologie de 750 mg/m²/jour.

Le traitement est répété toutes les 3 semaines.

Une prémédication par des anti-émétiques et une hydratation adéquate préalable à l'administration de cisplatine devront être réalisées. Une prophylaxie par G-CSF devra être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique (cf aussi : ajustements de doses pendant le traitement).

Ajustement posologique :

Généralités :

Le docétaxel ne doit pas être administré tant que le nombre de neutrophiles est inférieur à 1500/mm³. Chez les patients ayant présenté, pendant le traitement par le docétaxel, une neutropénie fébrile, un nombre de polynucléaires neutrophiles < 500/mm³ pendant plus d'une semaine, des réactions cutanées sévères ou répétées, ou une neuropathie périphérique sévère, la dose de docétaxel doit être réduite de 100 mg/m² à 75 mg/m² et/ou de 75 mg/m² à 60 mg/m². Si ces réactions persistent à 60 mg/m², le traitement doit être interrompu.

En association avec le cisplatine :

Chez les patients ayant reçu une dose initiale de docétaxel à 75 mg/m² en association au cisplatine, pour lesquels le nadir du nombre des plaquettes lors de la cure précédente était < 25 000/mm³, ou présentant une neutropénie fébrile, ou des toxicités sévères non hématologiques, la dose de docétaxel doit être réduite à 65 mg/m² lors des cycles suivants. Pour l'ajustement posologique du cisplatine, se reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant.

Les administrations suivantes de docétaxel ne devront reprendre que si le nombre de polynucléaires neutrophiles est > 1500/mm³ et le nombre de plaquettes est > 100 000/mm³. Si ces toxicités hématologiques persistent le traitement devra être arrêté, (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Populations à risque :

- Patients avec insuffisance hépatique : D'après les données pharmacocinétiques relatives au docétaxel à 100 mg/m² administré en monothérapie, la dose de docétaxel recommandée chez les patients ayant des transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieures à 1,5 fois la LSN, ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 2,5 fois la LSN, est de 75 mg/m² (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Chez les patients ayant une bilirubinémie supérieure à la LSN

et/ou des ASAT et ALAT 3,5 fois supérieures à la LSN, ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré, sauf s'il est strictement indiqué.

Sujet âgé : Au vu des données de pharmacocinétique de population, aucune précaution particulière n'est à prendre chez le sujet âgé.

En association avec la capécitabine, il est recommandé de réduire à 75 % la dose initiale de capécitabine chez les sujets âgés de 60 ans ou plus (se reporter au Résumé des caractéristiques du produit de capécitabine).

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Le docétaxel ne doit pas être utilisé chez les patients dont le nombre initial de neutrophiles est $< 1500/\text{mm}^3$.
- Le docétaxel ne doit pas être administré chez la femme enceinte ou qui allaite.
- En l'absence de données disponibles, le docétaxel ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Tenir compte également des contre-indications des spécialités associées au docétaxel.

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pour les cancers du sein et du poumon non à petites cellules, une prémédication par un corticoïde oral tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple : 8 mg 2 fois par jour) pendant 3 jours, en commençant la veille de la perfusion du docétaxel, sauf contre-indication, peut réduire l'incidence et la sévérité de la rétention hydrique et la sévérité des réactions d'hypersensibilité. Pour le cancer de la prostate, la prémédication orale par la dexaméthasone est de 8 mg, 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la perfusion de docétaxel (cf Posologie/Mode d'administration).

Hématologie :

La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquent observé avec le docétaxel. Le nadir a été observé en médiane 7 jours après le traitement, mais cet intervalle peut être plus court chez les patients prétraités. Une surveillance fréquente de la formule sanguine doit être exercée chez tous les patients traités par le docétaxel. Le traitement par le docétaxel ne doit pas être repris tant que le nombre de neutrophiles n'est pas remonté $\geq 1500/\text{mm}^3$ (cf Posologie/Mode d'administration).

En cas de neutropénie sévère ($< 500/\text{mm}^3$ durant 7 jours ou plus) pendant une cure de docétaxel, il est recommandé de réduire la dose lors des cures suivantes ou de prendre les mesures symptomatiques appropriées (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez les patients traités par le docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (protocole TCF), l'administration de G-CSF en prophylaxie permet de réduire la fréquence des neutropénies fébriles et des infections neutropéniques. Les patients traités selon le protocole TCF devront recevoir du G-CSF en prophylaxie pour diminuer le risque de survenue de neutropénies compliquées (neutropénie fébrile, prolongée ou infection neutropénique).

Les patients traités selon le protocole TCF devront faire l'objet d'une surveillance attentive (cf Posologie/Mode d'administration, Effets indésirables).

Réactions d'hypersensibilité :

Les patients doivent être strictement surveillés en raison du risque de réactions d'hypersensibilité, particulièrement pendant la première et la seconde perfusions. Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans les minutes qui suivent le début d'une perfusion du docétaxel ; pour cette raison, le matériel médical approprié doit être disponible pour traiter l'hypotension et le bronchospasme. Les manifestations mineures, comme les bouffées vasomotrices ou les réactions cutanées localisées, ne justifient pas l'interruption du traitement. En revanche, les réactions sévères, telles qu'une hypotension sévère, un bronchospasme ou un rash/érythème généralisé, imposent l'arrêt immédiat du docétaxel et l'instauration d'un traitement symptomatique. Le docétaxel ne doit pas être réadministré aux patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité sévères.

Réactions cutanées :

Des cas d'érythèmes cutanés localisés aux extrémités (paumes des mains et plantes des pieds), accompagnés d'œdème et suivis de desquamation ont été observés. Des symptômes sévères, tels que des éruptions suivies de desquamation conduisant à l'interruption temporaire ou définitive du traitement par le docétaxel, ont été rapportés (cf Posologie/Mode d'administration).

Rétention hydrique :

Les patients présentant une rétention hydrique sévère, telle que pleurésie, péricardite et ascite, devront être particulièrement surveillés.

Patients avec insuffisance hépatique :

Chez les patients traités par le docétaxel à 100 mg/m² en monothérapie et présentant des taux de transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieurs à 1,5 fois la LSN, ainsi que des taux sériques de phosphatases alcalines supérieurs à 2,5 fois la LSN, le risque de développer des effets indésirables sévères tels que décès toxiques (incluant septicémies et hémorragies gastro-intestinales qui peuvent être fatales), neutropénie fébrile, infections, thrombocytopénies, stomatites et asthénie, est augmenté. En conséquence, la dose recommandée de docétaxel chez les patients ayant un bilan de la fonction hépatique élevé (BFH) est de 75 mg/m², et un bilan de la fonction hépatique (BFH) doit être fait en début du traitement et avant chaque cure (cf Posologie/Mode d'administration).

Chez les patients avec une bilirubinémie supérieure à la LSN et/ou des ALAT et ASAT 3,5 fois supérieures à la LSN avec des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré, sauf s'il est strictement indiqué.

Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, l'étude pivotale a exclu les patients présentant un taux de transaminases (ASAT et/ou ALAT) > 1,5 fois la LSN associé à des phosphatases alcalines > 2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine > 1 fois la LSN : en conséquence pour ces patients, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré, sauf si il est strictement indiqué.

On ne dispose d'aucune donnée sur les insuffisants hépatiques traités par le docétaxel en association dans les autres indications.

Patients avec insuffisance rénale :

Il n'existe aucune donnée disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère traités par docétaxel.

Système nerveux :

L'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère impose une réduction de la dose (cf Posologie/Mode d'administration).

Toxicité cardiaque :

Une insuffisance cardiaque a été observée chez des patientes recevant du docétaxel en association avec du trastuzumab, en particulier après une chimiothérapie contenant une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine). Celle-ci peut être modérée à sévère, voire même d'issue fatale (cf Effets indésirables).

Quand les patientes sont susceptibles d'être traitées par le docétaxel en association avec le trastuzumab, elles doivent bénéficier d'une évaluation cardiaque avant traitement. La fonction cardiaque doit être surveillée pendant le traitement (par exemple, tous les 3 mois) pour permettre d'identifier les patientes susceptibles de développer un dysfonctionnement cardiaque. Pour plus de détails, voir le Résumé des caractéristiques du produit de trastuzumab.

Divers :

Des mesures contraceptives doivent être prises en cours de traitement et poursuivies au moins 3 mois après la fin de la cure.

INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Les interactions du docétaxel avec d'autres médicaments n'ont pas été formellement étudiées dans le cadre d'études cliniques.

Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme du docétaxel peut être modifié par l'administration concomitante de composés qui induisent, inhibent, ou sont métabolisés par (et ceux inhibant de manière compétitive) le cytochrome P450-3A tels que la ciclosporine, la terfénadine, le kétoconazole, l'érythromycine et la troléandomycine. La prudence s'impose donc en cas de traitement simultané par le docétaxel et l'un de ces composés du fait de la possibilité d'interactions significatives.

Le docétaxel se lie fortement aux protéines plasmatiques (> 95 %). Bien que les interactions éventuelles *in vivo* du docétaxel et de composés administrés simultanément n'aient pas été étudiées formellement, les interactions *in vitro* avec des agents fortement liés aux protéines, comme l'érythromycine, la diphenhydramine, le propranolol, la propafénone, la phénytoïne, les salicylés, le sulfaméthoxazole et le valproate de sodium, n'ont pas affecté la liaison du docétaxel aux protéines plasmatiques. La dexaméthasone n'a pas davantage affecté la liaison du docétaxel aux protéines plasmatiques. Le docétaxel n'a pas eu d'influence sur la liaison de la digitoxine.

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel, de la doxorubicine et du cyclophosphamide ne sont pas modifiés par leur coadministration. Des données limitées d'une étude non contrôlée ont suggéré une interaction entre le docétaxel et le carboplatine. Associé au docétaxel, la clairance du carboplatine est supérieure de 50 % par rapport aux valeurs observées précédemment pour le carboplatine en monothérapie.

La pharmacocinétique du docétaxel en présence de la prednisone a été étudiée chez les patients atteints de cancer de la prostate. Le docétaxel est métabolisé par le cytochrome CYP 3A4 et la prednisone est connue pour induire le CYP 3A4. Aucun effet statistiquement significatif de la prednisone sur la pharmacocinétique du docétaxel n'a été observé.

GROSSESSE et ALLAITEMENT

L'innocuité du docétaxel n'a pas été établie chez la femme enceinte. Le docétaxel s'est révélé embryotoxique et fœtotoxique chez le lapin et le rat et s'est révélé réduire la fertilité chez le rat. Comme d'autres agents cytotoxiques, le docétaxel peut entraîner des dommages fœtaux quand il est administré à la femme enceinte. Par conséquent, le docétaxel ne doit pas être administré chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer sous docétaxel doivent éviter toute grossesse et

informer immédiatement le médecin si elles venaient à être enceintes.

Le docétaxel est une substance lipophile mais le passage du docétaxel dans le lait maternel n'est pas connu. Par conséquent, étant donné les risques d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devra être arrêté durant le traitement par le docétaxel.

CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Le docétaxel n'influence pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

EFFETS INDÉSIRABLES

Des réactions indésirables considérées comme étant liées de façon possible ou probable à l'administration de Taxotere[®] ont été rapportées chez :

- 1312 et 121 patients ayant reçu respectivement 100 mg/m² et 75 mg/m² de Taxotere en monothérapie ;
- 258 patients ayant reçu Taxotere[®] en association avec la doxorubicine ;
- 406 patients ayant reçu Taxotere[®] en association avec le cisplatine ;
- 92 patientes ayant reçu Taxotere[®] en association avec le trastuzumab ;
- 255 patients ayant reçu Taxotere[®] en association avec la capécitabine ;
- 332 patients ayant reçu Taxotere[®] en association avec la prednisone ou la prednisolone (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés) ;
- 744 patientes ayant reçu Taxotere[®] en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous) ;
- 300 patients (221 patients en phase III et 79 patients en phase II) ayant reçu Taxotere en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous).

Ces événements ont été décrits en utilisant les critères communs de toxicité NCI (grade 3 = G3 ; grade 3-4 = G3/4 ; grade 4 = G4) ainsi que les termes COSTART.

Les fréquences sont définies comme : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés lors de l'utilisation de Taxotere[®] en monothérapie sont : neutropénie (réversible et non cumulative ; la médiane d'apparition du nadir ainsi que la durée médiane de neutropénie sévère (< 500/mm³) ont été de 7 jours), anémie, alopecie, nausées, vomissements, stomatites, diarrhées et asthénie.

La sévérité des effets indésirables de Taxotere[®] peut être majorée lors de l'association avec d'autres cytotoxiques.

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment observés avec Taxotere[®] :

Affections du système immunitaire :

Des réactions d'hypersensibilité sont généralement survenues dans les minutes qui suivaient le début d'une perfusion de docétaxel et étaient habituellement légères à modérées. Les symptômes le plus fréquemment rapportés ont été des flushs, des éruptions avec ou sans prurit, une sensation de constriction thoracique, des lombalgies, une dyspnée et une fièvre ou

des frissons. Des réactions intenses étaient caractérisées par une hypotension et/ou un bronchospasme ou un rash/érythème généralisé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections du système nerveux :

L'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère nécessite une réduction de dose (cf Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi).

Les signes neurosensoriels légers à modérés sont caractérisés par des paresthésies, des dysesthésies ou des sensations douloureuses à type de brûlure. Les manifestations neuromotrices sont principalement caractérisées par une faiblesse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Des réactions cutanées réversibles ont été observées et étaient généralement considérées comme légères à modérées. Les réactions ont été caractérisées par un rash avec des éruptions localisées principalement au niveau des pieds et des mains (incluant des syndromes mains-pieds sévères), mais également au niveau des bras, du visage ou du thorax, et fréquemment associées à un prurit. Ces éruptions sont généralement survenues dans la semaine suivant la perfusion du docétaxel. Des symptômes sévères tels que des éruptions suivies d'une desquamation, conduisant rarement à l'interruption provisoire ou définitive du traitement par le docétaxel, ont été moins fréquemment rapportés (cf Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi). Des troubles unguéaux sévères sont caractérisés par une hypo ou une hyperpigmentation des ongles et parfois une douleur et une onycholyse.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Les réactions au site d'injection étaient généralement mineures et se manifestaient par une hyperpigmentation, une inflammation, une rougeur ou une sécheresse de la peau, une phlébite ou une extravasation et une tuméfaction de la veine. La rétention hydrique peut se traduire par un œdème périphérique et, moins fréquemment, un épanchement pleural, un épanchement péricardique, une ascite et une prise de poids. L'œdème périphérique débute généralement au niveau des membres inférieurs et peut se généraliser avec une prise de poids de 3 kg ou plus. La rétention hydrique est cumulative en incidence et en sévérité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Taxotere[®] 100 mg/m² en monothérapie :

Effets indésirables par système classe-organe	Très fréquent (≥ 10 % des patients)	Fréquent (1 à 10 % des patients)
Infections et infestations	Infections (G3/4 : 5,7 % ; incluant septicémie et pneumonie, d'évolution fatale dans 1,7 % des cas)	Infection associée à une neutropénie de grade 4 (G3/4 : 4,6 %)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4 : 76,4 %) Anémie (G3/4 : 8,9 %) Neutropénie fébrile	Thrombopénie (G4 : 0,2 %)
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4 : 5,3 %)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3 : 4,1 %) Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 4 %) Dysgueusie (sévere 0,07%)	

Affections cardiaques		Arythmie (G3/4 : 0,7 %)
Affections vasculaires		Hypotension Hypertension Hémorragie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée (sévère 2,7 %)	
Affections gastro-intestinales	Stomatite (G3/4 : 5,3 %) Diarrhée (G3/4 : 4 %) Nausées (G3/4 : 4 %) Vomissements (G3/4 : 3 %)	Constipation (sévère 0,2 %) Douleur abdominale (sévère 1 %) Hémorragies gastro-intestinales (sévères 0,3 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie Réactions cutanées (G3/4 : 5,9 %) Altération des ongles (sévère 2,6 %)	
Affections musculosquelettiques et systémiques	Myalgie (sévère 1,4 %)	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique (sévère 6,5 %) Asthénie (sévère 11,2 %) Douleurs	Réaction au site d'injection Douleur thoracique d'origine non cardiaque (sévère 0,4 %)
Investigations		Élévation de la bilirubine (G3/4 < 5 %) Élévation des phosphatases alcalines (G3/4 < 4 %) Élévation des ASAT (G3/4 < 3 %) Élévation des ALAT (G3/4 < 2 %)

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Rare : épisodes hémorragiques associés à des thrombopénies de grade 3/4.

Affections du système nerveux :

Les données sur la réversibilité sont disponibles pour 35,3 % des patients ayant eu des manifestations neurotoxiques à la suite du traitement par Taxotere® en monothérapie à raison de 100 mg/m². Ces effets ont été spontanément réversibles dans les 3 mois.

Affections cardiaques :

Peu fréquent : insuffisance cardiaque (0,5 %).

Affections gastro-intestinales :

Peu fréquent : œsophagite (sévère 0,4 %).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très rare : 1 cas d'alopecie non réversible à la fin de l'étude. 73 % des réactions cutanées ont été réversibles dans les 21 jours.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Pour la rétention hydrique, la dose cumulative médiane à l'arrêt du traitement était supérieure à 1000 mg/m² et le temps médian de réversibilité était de 16,4 semaines (intervalle de 0 à 42 semaines).

L'apparition de la rétention hydrique modérée à sévère est retardée (dose cumulative médiane : 818,9 mg/m²) chez les patients ayant reçu une prémédication par rapport aux patients qui n'en ont pas reçu (dose cumulative médiane : 489,7 mg/m²) ; toutefois, cette manifestation a été rapportée chez certains patients pendant les premiers cycles de traitement.

Taxotere[®] 75 mg/m² en monothérapie :

Effets indésirables par système classe-organe	Très fréquent (>= 10 % des patients)	Fréquent (1 à 10 % des patients)
Infections et infestations	Infections (G3/4 : 5 %)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4 : 54,2 %) Anémie (G3/4 : 10,8 %) Thrombopénie (G4 : 1,7 %)	Neutropénie fébrile
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (jamais sévère)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4 : 0,8 %)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 2,5 %)
Affections cardiaques		Arythmie (jamais sévère)
Affections vasculaires		Hypotension
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4 : 3,3 %) Stomatite (G3/4 : 1,7 %) Vomissements (G3/4 : 0,8 %) Diarrhée (G3/4 : 1,7 %)	Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopecie Réactions cutanées (G3/4 : 0,8 %)	Altération des ongles (sévere 0,8 %)
Affections musculosquelettiques et systémiques		Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévere 12,4 %) Rétention hydrique (sévere 0,8 %) Douleurs	
Investigations		Élévation de la bilirubine (G3/4 < 2 %)

Taxotere[®] 75 mg/m² en association avec le cisplatine :

Effets indésirables par système classe-organe	Très fréquent (>= 10 % des patients)	Fréquent (1 à 10 % des patients)	Peu fréquent (0,1 à 1 % des patients)
Infections et infestations	Infections (G3/4 : 5,7 %)		

Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4 : 51,5 %) Anémie (G3/4 : 6,9 %) Thrombopénie (G4 : 0,5 %)	Neutropénie fébrile	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4 : 2,5 %)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3 : 3,7 %) Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 2 %)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4 : 0,7 %)	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires		Hypotension (G3/4 : 0,7 %)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4 : 9,6 %) Vomissements (G3/4 : 7,6 %) Diarrhée (G3/4 : 6,4 %) Stomatite (G3/4 : 2 %)	Constipation	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie Altération des ongles (sévère 0,7 %) Réactions cutanées (G3/4 : 0,2 %)		
Affections musculosquelettiques et systémiques	Myalgie (sévère 0,5 %)		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévère 9,9 %) Rétention hydrique (sévère 0,7 %) Fièvre (G3/4 : 1,2 %)	Réactions au site d'injection Douleurs	
Investigations		Augmentation de la bilirubine (G3/4 : 2,1 %) Augmentation des ALAT (G3/4 : 1,3 %)	Augmentation des ASAT (0,5 %) Augmentation des phosphatases alcalines (0,3 %)

Taxotere® 75 mg/m² en association avec la prednisonne ou la prednisolone :

Effets indésirables par système classe-organe	Très fréquent (>= 10 % des patients)	Fréquent (1 à 10 % des patients)
Infections et infestations	Infections (G3/4 : 3,3 %)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4 : 32 %) Anémie (G3/4 : 4,9 %)	Thrombopénie (G3/4 : 0,6 %) Neutropénie fébrile
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (G3/4 : 0,6 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4 : 0,6 %)	

Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4 : 1,2 %) Dysgueusie (G3/4 : 0%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 0 %)
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement (G3/4 : 0,6 %)
Affections cardiaques		Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (G3/4 : 0,3 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Épistaxis (G3/4 : 0 %) Dyspnée (G3/4 : 0,6 %) Toux (G3/4 : 0 %)
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4 : 2,4 %) Diarrhée (G3/4 : 1,2 %) Stomatite/pharyngite (G3/4 : 0,9 %) Vomissements (G3/4 : 1,2 %)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie Altération des ongles (jamais sévère)	Éruption avec desquamation (G3/4 : 0,3 %)
Affections musculosquelettiques et systémiques		Arthralgie (G3/4 : 0,3 %) Myalgie (G3/4 : 0,3 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue (G3/4 : 3,9 %) Rétention hydrique (sévère 0,6 %)	

Autres effets indésirables observés après la mise sur le marché :

Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) :

De très rares cas de leucémies myéloïdes aiguës et de syndromes myélodysplasiques ont été rapportés avec le docétaxel en association avec d'autres antinéoplasiques et/ou une radiothérapie.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Une myélosuppression et d'autres effets indésirables hématologiques ont été rapportés. Des cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), souvent associés à un sepsis ou une défaillance multiviscérale, ont été rapportés.

Affections du système immunitaire :

Quelques cas de chocs anaphylactiques, parfois fatals, ont été rapportés.

Affections du système nerveux :

De rares cas de convulsion ou de perte transitoire de conscience ont été observés à la suite de l'administration du docétaxel. Ces réactions apparaissent parfois au cours de la perfusion du médicament.

Affections oculaires :

De très rares cas de troubles visuels transitoires (flashes, scintillements, scotomes), se produisant typiquement au cours de la perfusion du produit et en association avec des réactions d'hypersensibilité, ont été rapportés. Ces effets sont réversibles à l'arrêt de la perfusion. De rares cas de larmoiement, avec ou sans conjonctivite, et d'obstruction du canal lacrymal avec larmoiement intempestif ont été rapportés.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

De rares cas d'ototoxicité, de troubles de l'audition et/ou de perte auditive ont été rapportés.

Affections cardiaques :

De rares cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés.

Affections vasculaires :

Des effets thromboemboliques veineux ont rarement été rapportés.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

De rares cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, de pneumopathie interstitielle et une fibrose pulmonaire ont été rarement rapportés. De rares cas de pneumopathie radique ont été rapportés chez les patients recevant une radiothérapie concomitante.

Affections gastro-intestinales :

De rares cas de déshydratation suite à des événements gastro-intestinaux, de perforations intestinales, de colites ischémiques, de colites et d'entérocolites en période de neutropénie ont été signalés. De rares cas d'iléus et d'occlusion intestinale ont été rapportés.

Affections hépatobiliaires :

De très rares cas d'hépatites, parfois fatales, ont été rapportés, essentiellement chez les patients avec des atteintes hépatiques préexistantes.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

De très rares cas de lupus érythémateux cutané et d'éruptions bulleuses tels qu'un érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson, un syndrome de Lyell, ont été rapportés avec le docétaxel. Dans certains cas, d'autres facteurs concomitants peuvent avoir contribué au développement de ces effets.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Des phénomènes de réactivation de réaction radique ont été rarement rapportés. Les cas de rétention hydrique n'étaient pas accompagnés d'épisodes aigus d'oligurie ou d'hypotension. Une déshydratation et un œdème pulmonaire ont rarement été rapportés.

| SURDOSAGE

Quelques cas de surdosage ont été rapportés.

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage par le docétaxel. En cas de surdosage, le patient doit être admis dans une unité spécialisée afin de surveiller étroitement les fonctions vitales. En cas de surdosage une majoration des effets indésirables pourra être observée. Les principales complications prévisibles d'un surdosage se traduiraient par une myélosuppression, une neurotoxicité périphérique et une mucite. Les patients doivent recevoir du G-CSF à titre thérapeutique dès que possible après la découverte du surdosage. D'autres mesures symptomatiques appropriées doivent être prises, si besoin.

| PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : cytostatique (code ATC : L01CD02).

Données précliniques :

Le docétaxel est un agent antinéoplasique qui agit en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et en inhibant leur dépolymérisation conduisant à une diminution marquée de la tubuline libre. La fixation du docétaxel aux microtubules ne modifie pas le nombre de protofilaments.

In vitro, le docétaxel désorganise le réseau intracellulaire des microtubules, qui est essentiel aux fonctions vitales de la mitose et de l'interphase.

Le docétaxel s'est révélé cytotoxique in vitro sur plusieurs lignées cellulaires tumorales murines et humaines ainsi que sur des cellules tumorales humaines fraîchement excisées, lors des essais clonogéniques qui ont été effectués. Le docétaxel pénètre dans les cellules à des concentrations élevées et y persiste pendant une durée prolongée. Le docétaxel s'est par ailleurs révélé actif sur beaucoup mais pas sur toutes les lignées cellulaires, surexprimant la glycoprotéine-p codée par le gène de multirésistance. In vivo, l'activité du docétaxel est indépendante des modalités d'administration et les expérimentations ont révélé un large spectre antitumoral vis-à-vis de tumeurs greffées avancées, d'origine murine ou humaine.

Données cliniques :

Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules :

- Patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure avec ou sans radiothérapie :
Lors d'une étude de phase III conduite chez des patients préalablement traités, le temps jusqu'à progression (12,3 semaines versus 7 semaines) et la survie globale étaient significativement supérieurs pour le docétaxel à la dose de 75 mg/m² comparé aux meilleurs traitements palliatifs. La survie à 1 an était également significativement supérieure avec le docétaxel (40 %) comparé aux meilleurs traitements palliatifs (16 %).
L'utilisation d'analgésiques morphiniques (p < 0,01), d'analgésiques non morphiniques (p < 0,01), d'autres traitements liés aux pathologies (p = 0,06) et de radiothérapie (p < 0,01) était moindre chez les patients traités par le docétaxel à la dose de 75 mg/m² comparé à ceux traités par les meilleurs traitements palliatifs.
Le taux de réponse global était de 6,8 % chez les patients évaluable, et la durée médiane des réponses était de 26,1 semaines.
- Taxotere[®] en association aux sels de platine chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure :
Lors d'une étude de phase III randomisée, 1218 patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules, non résécable, de stade III B ou IV, avec un indice de performance de Karnofsky de 70 % ou plus, et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour cette indication, ont été inclus soit dans le bras Taxotere[®] (T) 75 mg/m² en perfusion d'une heure immédiatement suivie par du cisplatine (Cis) à 75 mg/m² en 30-60 minutes toutes les 3 semaines, soit dans le bras Taxotere 75 mg/m² en perfusion d'une heure en association au carboplatine (Cb), AUC 6 mg/ml × min, en 30 à 60 minutes toutes les 3 semaines, soit dans le bras vinorelbine (V) 25 mg/m² administrée en 6-10 minutes à J1, J8, J15 et J22 suivie par du cisplatine à 100 mg/m² administré à J1 du cycle, répété toutes les 4 semaines.

Les données de survie, de temps médian jusqu'à progression et de taux de réponse sont présentées, pour deux bras de l'étude, dans le tableau ci-dessous :

	TCis (n = 408)	VCis (n = 404)	Analyse statistique
Survie globale (objectif primaire) :			

Survie médiane (mois)	11,3	10,1	Risque relatif : 1,122 [IC 97,2 % : 0,937 ; 1,342]*
Taux de survie à 1 an (%)	46	41	Différence entre les traitements : 5,4 % [IC 95 % : - 1,1 ; 12,0]
Taux de survie à 2 ans (%)	21	14	Différence entre les traitements : 6,2 % [IC 95 % : 0,2 ; 12,3]
<i>Temps médian jusqu'à progression (semaines)</i>	22,0	23,0	Risque relatif : 1,032 [IC 95 % : 0,876 ; 1,216]
<i>Taux de réponse global (%)</i>	31,6	24,5	Différence entre les traitements : 7,1 % [IC 95 % : 0,7 ; 13,5]

- * Corrigé pour les comparaisons multiples et ajusté pour les facteurs de stratification (état de la maladie et zone géographique du traitement), basé sur la population de patients évaluable.
Les objectifs secondaires incluent la modification de la douleur, le score global de qualité de vie évalué par l'EuroQoL-5D, l'échelle des symptômes du cancer bronchique (LCSS) et les changements de l'indice de performance de Karnofsky. Ces résultats confirment ceux obtenus pour les objectifs primaires.
L'association Taxotere® -carboplatine n'a montré ni équivalence ni non-infériorité, en termes d'efficacité, comparée au traitement de référence Vcis.

PHARMACOCINÉTIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel ont été évalués chez des patients cancéreux après administration d'une dose de 20 à 115 mg/m², dans des essais de phase I. La cinétique du docétaxel est indépendante de la dose et correspond à un modèle à trois compartiments, avec des demi-vies de 4 minutes, 36 minutes et 11,1 heures pour les phases alpha, β et gamma, respectivement. La phase tardive est due en partie à une sortie relativement lente du docétaxel du compartiment périphérique. Après administration d'une dose de 100 mg/m², sous forme d'une perfusion d'une heure, la concentration plasmatique moyenne atteint 3,7 µg/ml, avec une aire sous la courbe (AUC) de 4,6 h.µg/ml. Les valeurs moyennes de la clairance totale et du volume de distribution à l'équilibre étaient respectivement égales à 21 l/h/m² et 113 l. Les variations interindividuelles de la clairance totale étaient approximativement de 50 %. Le docétaxel se lie à plus de 95 % aux protéines plasmatiques.

Une étude portant sur le docétaxel marqué au C¹⁴ a été menée chez trois sujets cancéreux. Le docétaxel a été éliminé en sept jours dans l'urine et les fèces, après un processus de métabolisme oxydatif lié au cytochrome P450 du groupement ester tert-butyle. L'excrétion urinaire et fécale correspondait respectivement à 6 et 75 % de la radioactivité administrée. Environ 80 % de la radioactivité retrouvée dans les fèces est excrétée au cours des 48 premières heures sous forme de métabolites inactifs (un métabolite principal et trois métabolites secondaires) et de très faibles quantités de produit inchangé. Une analyse pharmacocinétique a été réalisée sur une population de 577 patients. Les paramètres pharmacocinétiques estimés à l'aide du modèle étaient très proches de ceux qui avaient été déduits des essais de phase I. Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel n'ont pas varié en fonction de l'âge ni du sexe. Chez quelques sujets (n = 23) présentant une élévation modérée des taux d'ALAT et/ou d'ASAT (>= 1,5 fois la LSN) et des taux de phosphatases alcalines (>= 2,5 fois la LSN), la clairance corporelle totale moyenne a diminué de 27 % (cf Posologie/Mode d'administration). La clairance du docétaxel n'était pas modifiée chez les sujets présentant une rétention hydrique faible à modérée et il n'y a aucune donnée disponible chez les sujets ayant une rétention hydrique sévère.

Utilisé en association, le docétaxel ne modifie ni la clairance de la doxorubicine, ni le niveau plasmatique du doxorubicinol (un métabolite de la doxorubicine).

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel, de la doxorubicine et du cyclophosphamide ne sont pas modifiés par leur coadministration.

Une étude de phase I évaluant l'effet de la capécitabine sur la pharmacocinétique du docétaxel, et réciproquement, n'a démontré aucun effet de la capécitabine sur la pharmacocinétique du docétaxel (C_{max} et ASC), ni d'effet du docétaxel sur la pharmacocinétique du 5'-DFUR, un métabolite significatif de la capécitabine.

La clairance du docétaxel associé au cisplatine est similaire à celle observée en monothérapie. Le profil pharmacocinétique du cisplatine administré peu après la perfusion de Taxotere[®] est similaire à celui observé avec le cisplatine seul.

L'association du docétaxel avec le cisplatine et le 5-fluorouracile chez 12 patients présentant des tumeurs solides n'a pas montré d'influence sur le profil pharmacocinétique de chacun des médicaments.

L'effet de la prednisone sur la pharmacocinétique du docétaxel administré avec une prémédication standard de dexaméthasone a été étudié chez 42 patients. Aucun effet de la prednisone sur la pharmacocinétique du docétaxel n'a été observé.

| SÉCURITE PRÉCLINIQUE

Le potentiel carcinogène du docétaxel n'a pas été étudié.

Le docétaxel s'est révélé mutagène dans les tests du micronoyau et d'aberration chromosomique in vitro sur des cellules CHO-K1 ainsi que dans le test du micronoyau in vivo chez la souris. Ni le test d'Ames ni l'essai de mutation génique CHO/HGPRT n'ont mis en évidence un effet mutagène du produit. Ces résultats concordent avec l'activité pharmacologique du docétaxel.

Des anomalies portant sur les testicules ont été observées dans les études chez les rongeurs et suggèrent que le docétaxel pourrait altérer la fertilité chez l'homme.

| INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Modalités de manipulation

| CONDITIONS DE CONSERVATION

Ne pas conserver à une température dépassant 25 °C ou inférieure à 2 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine et à l'abri de la lumière.

Durée de conservation :

Solution de prémélange : la solution de prémélange contient 10 mg/ml de docétaxel et doit être utilisée immédiatement après reconstitution ; cependant, la stabilité physicochimique de cette solution de prémélange conservée entre + 2 °C et + 8 °C ou à température ambiante a été démontrée sur une période de 8 heures.

Solution à perfuser : la solution à perfuser doit être administrée dans les 4 heures à température ambiante.

| MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Taxotere[®] est un agent antinéoplasique et, comme tous les autres composés potentiellement toxiques, il doit être manipulé et préparé avec précaution. L'emploi de gants est recommandé.

En cas de contact cutané avec la préparation à diluer, le prémélange ou la solution à perfuser, il convient de rincer immédiatement et soigneusement la peau à l'eau et au savon. En cas de contact d'une muqueuse avec la préparation à diluer, le prémélange ou la solution à perfuser, il convient de laver immédiatement la région souillée, à grande eau.

Préparation pour l'administration intraveineuse :

- Préparation du prémélange de Taxotere[®] (10 mg de docétaxel/ml) :
Si les flacons sont conservés au froid, laisser reposer le nombre requis de boîtes de Taxotere[®] à température ambiante pendant 5 minutes.
Extraire de façon aseptique, à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille, la totalité du

contenu du flacon de solvant pour Taxotere[®] en retournant en partie le flacon. Injecter la totalité du contenu de la seringue dans le flacon de Taxotere[®] correspondant. Sortir l'aiguille et la seringue et mélanger manuellement par renversements répétés pendant au moins 45 secondes. Ne pas agiter. Laisser reposer le flacon de solution de prémélange pendant 5 minutes et vérifier ensuite que la solution est claire et limpide. (La formation de mousse est normale, même après 5 minutes, en raison de la présence de polysorbate 80 dans la composition du médicament.)

La solution de prémélange contient 10 mg/ml de docétaxel et doit être utilisée immédiatement après reconstitution ; cependant, la stabilité physicochimique de cette solution de prémélange conservée entre + 2 °C et + 8 °C ou à température ambiante a été démontrée sur une période de 8 heures.

- Préparation de la solution à perfuser :
Plus d'un flacon de prémélange peut être nécessaire pour obtenir la dose prescrite à un patient. En tenant compte de la posologie requise pour le patient, exprimée en mg, extraire de façon aseptique le volume correspondant de solution de prémélange contenant 10 mg/ml de docétaxel du nombre approprié de flacons de solution de prémélange à l'aide d'une seringue graduée munie d'une aiguille. Par exemple, une posologie de 140 mg en docétaxel demandera 14 ml de solution de prémélange. Injecter la quantité de volume de la solution de prémélange dans une poche ou un flacon pour perfusion de 250 ml contenant soit une solution glucosée à 5 %, soit une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.
Si une dose supérieure à 200 mg en docétaxel est nécessaire, utiliser une quantité plus importante de vecteur de perfusion de sorte qu'une concentration en docétaxel de 0,74 mg/ml ne soit pas dépassée.
Mélanger manuellement la poche ou le flacon de perfusion par rotation manuelle. La solution pour perfusion de Taxotere[®] doit être utilisée dans les 4 heures et doit être administrée de façon aseptique en perfusion d'une heure, à température ambiante, et dans les conditions normales de lumière.
Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution de prémélange et la solution à perfuser de Taxotere[®] doivent être contrôlées visuellement avant toute utilisation et les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.

Élimination des déchets :

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

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.

AMM EU/1/95/002/001 ; CIP 559 517.9 (rév 04. 08. 2006) 20 mg.

EU/1/95/002/002 ; CIP 559 518.5 (rév 04. 08. 2006) 80 mg.

Mis sur le marché en 1996.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Collect.

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.

Titulaire de l'AMM : Aventis Pharma SA.

sanofi-aventis france

1-13, bd Romain-Rolland. 75014 Paris

Tél : 01 57 63 23 23

Annexe 17: Recommandation pour la prise en charge de la toxicité cutanée de l'association radiothérapie + Erbitux[®]

Recommandations pour la prise en charge des radiodermites en cas d'association Radiothérapie + Erbitux[®]

Selon Bernier et al, Annals of Oncology, 2007

Mesures générales :

- Mettre en place un programme d'assurance qualité en ce qui concerne la planification et l'administration de la radiothérapie.
- Encourager les patients à se plier à des règles d'hygiène strictes :
 - Préalablement à la radiothérapie, la zone irradiée doit être lavée avec un produit nettoyant peu agressif puis séchée sans frotter à l'aide d'une serviette propre et douce. Il est préférable de se servir d'un détergent synthétique à pH neutre, plutôt que de savon, qui peut irriter la peau.
- Différentes zones irradiées peuvent bénéficier d'approches thérapeutiques topiques différentes :
 - pâtes séchantes pour les réactions humides à l'intérieur des plis cutanés ;
 - Des pansements hydrophiles peuvent procurer un soulagement symptomatique ;
 - gels pour les régions séborrhéiques ;
 - crèmes ailleurs que dans les plis cutanés et les régions séborrhéiques ;
 - éviter les produits topiques gras, car ils inhibent l'absorption des exsudats de plaies et favorisent la surinfection.
- Rien ne prouve qu'au-delà du maintien de la zone irradiée propre et sèche, il y ait de quelconques mesures prophylactiques qui réduisent efficacement la sévérité de la radiodermite.
- Les antidouleurs destinés aux réactions cutanées doivent s'inscrire dans le contexte de ceux dont bénéficient peut-être déjà les patients pour, par exemple, l'inflammation des muqueuses.
- Bien que la présence d'une radiodermite ne contre-indique pas le recours fréquent aux corticoïdes dans certains centres chez les patients souffrant d'un carcinome de la tête et du cou traité par radiothérapie, il est suggéré de limiter la durée totale d'administration de tout traitement à base de corticoïdes.
- On conseillera aux patients d'éviter :
 - l'exposition au soleil, par le port de vêtements souples afin de couvrir les zones exposées et/ou l'application d'écrans solaires minéraux ;Association cetuximab et radiothérapie dans les carcinomes de la tête et du cou
 - l'utilisation d'irritants cutanés, du type parfums, déodorants ou lotions alcoolisées par exemple ;
 - de gratter la zone de peau concernée.
- Suivre l'orientation générale sur le traitement du rash acnéiforme lié au cetuximab en dehors des zones irradiées.3, 4, 5

Il ne doit pas être appliqué d'hydratant, de gel ou d'émulsion topique, ni de pansement, peu avant le traitement par radiothérapie, car ceux-ci risquent de provoquer un effet bolus, augmentant ainsi d'une manière artificielle la dose de radiation reçue par l'épiderme. La peau dans le champ de radiation doit être nettoyée et séchée en douceur juste avant la radiothérapie.

Co-existence au niveau des zones irradiées d'une radiodermite et d'un rash acnéiforme lié au cetuximab :

- En l'absence de radiodermite ou en présence d'une radiodermite de grade 1 seulement :
 - Suivre l'orientation générale sur le traitement du rash acnéiforme lié au cetuximab en dehors des zones irradiées.3, 4, 5
- Lorsque la radiodermite est de grade 2 ou plus :
 - Suivre les recommandations de prise en charge de la radiodermite telles que celles décrites dans cette brochure.

Références :

- 1) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
- 2) Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:28-46.
- 3) Segafort S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-33.
- 4) Segafort S, Taberero J, Chosidow O, et al. The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:599-06.
- 5) Erbitux. Summary of Product Characteristics, 2006.

Cette brochure fournit une orientation sur le traitement de la radiodermite chez les patients sous cetuximab plus radiothérapie pour le traitement du SCCHN.

Les options de traitements décrites dans cette brochure se basent sur l'expérience clinique actuelle et sont à visée symptomatique. Dans ces circonstances, une collaboration entre radio-oncologues et dermatologues pour établir une pratique de travail locale est fortement recommandée. De plus, les options thérapeutiques que présente cette brochure entendent faire office de directive générale, d'autres approches pouvant exister. Toutes les décisions relatives au soin d'un patient doivent tenir compte des caractéristiques propres à ce patient.

Les options de traitements décrites ici reposent sur le consensus d'un comité consultatif d'experts en radio-oncologie, en oncologie médicale et en oncologie dermatologique qui s'est tenu au mois de mars 2007.

Les définitions de la radiodermite s'appuient sur les Critères du NCI-CTCAE (version 3.0).

Contexte des réactions cutanées chez les patients recevant de l'Erbitux® (cetuximab) et une radiothérapie :

Chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou (SCCHN), il a été mis en évidence qu'associer l'inhibiteur du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) Erbitux® (cetuximab) et une radiothérapie améliorerait à un degré significatif le contrôle locorégional et la survie par rapport à la radiothérapie seule.¹

La dermatite est un effet secondaire fréquent de la radiothérapie, 2 des réactions de grade 3/4 survenant chez environ 25 % des patients. On la voit d'ordinaire apparaître dans les trois à quatre semaines qui suivent l'instauration de la radiothérapie. Les inhibiteurs de l'EGFR, dont le cetuximab (Erbitux®), sont associés à un certain nombre de réactions cutanées caractéristiques.^{3,4} La réaction cutanée la plus fréquente est un rash papulo-pustuleux (acnéiforme), généralement de grade mineur à modéré. Les patients qui reçoivent du cetuximab en association avec une radiothérapie peuvent développer dans les zones irradiées, en plus d'une radiodermite, un rash acnéiforme lié au cetuximab. Le rash acnéiforme lié au cetuximab fait typiquement son apparition au niveau des zones irradiées trois à cinq semaines après le début du traitement. Les résultats d'un essai randomisé de phase III à grande échelle n'ont pas montré d'augmentation statistiquement significative de la sévérité de la radiodermite lorsqu'on associe du cetuximab à la radiothérapie, par rapport à la radiothérapie seule : une radiodermite de grade ≥ 3 a été observée chez respectivement 23 % et 18 % des patients.¹ Toutefois, lorsqu'il se produit une radiodermite chez les patients recevant du cetuximab plus la radiothérapie, son traitement efficace permet d'achever le traitement sans compromettre les schémas prévus de radiation et de cetuximab.

Traitement de la radiodermite

Grade de radiodermite	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Définition de la radiodermite (NCI-CTCAE, v 3.0)	Erythème léger ou desquamation sèche.	Erythème modéré à sévère ; desquamation humide parsemée, localisée avant tout dans les plis cutanés ; œdème modéré.	Desquamation humide non confinée aux plis ; saignement provoqué par des traumatismes minimes ou une abrasion.	Nécrose cutanée ou ulcération de toute l'épaisseur du derme ; saignement spontané du site concerné.
Approches thérapeutiques générales	Voir les Mesures générales. Il ne doit pas être appliqué d'hydratant, de gel ou d'émulsion topique, ni de pansement, peu avant le traitement par radiothérapie, car ceux-ci risquent de provoquer un effet bolus, augmentant ainsi d'une manière artificielle la dose de radiation reçue par l'épiderme. La peau dans le champ de radiation doit être nettoyée et séchée en douceur juste avant la radiothérapie.			
Approches thérapeutiques spécifiques du grade	Maintenir propre la zone irradiée. L'usage ultérieur d'hydratants est facultatif. Si des mesures anti-infectieuses sont souhaitées, on peut de temps en temps utiliser des hydratants qui contiennent des agents antibactériens (par exemple triclosan ou chlorhexidine).	Maintenir propre la zone irradiée, même si elle est ulcérée.		Vérifier que la dose de radiation et sa distribution sont correctes. Nécessite des soins spécialisés de la plaie avec l'assistance du radio-oncologue, du dermatologue et de l'infirmière et doit faire l'objet d'un traitement au cas par cas.
Equipe thérapeutique	Peut être traité essentiellement par le personnel infirmier.	Face à une suspicion d'infection : <ul style="list-style-type: none"> le médecin traitant devra user du meilleur jugement clinique pour identifier l'infection, sans écarter l'éventualité d'un recours à un écouvillonnage pour identifier l'agent infectieux. antibiotiques locaux (NB : pas d'utilisation à titre préventif) la doxycycline n'est pas recommandée à ce stade. 		Doit être traité essentiellement par un spécialiste des plaies, avec si nécessaire l'assistance du radio-oncologue, du dermatologue et de l'infirmière.