

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

PROMOTEUR

Institut de Cancérologie de la Loire

108 bis Av. Albert Raimond
BP 60008
42271 St Priest en Jarez Cedex

INVESTIGATEUR PRINCIPAL

Dr Pierre FOURNEL

Département d'Oncologie Médicale
Institut de Cancérologie de la Loire
108 bis Av. Albert Raimond
BP 60008
42271 Saint Priest en Jarez Cedex
Tel : 04 77 91 70 36
Fax : 04 77 91 71 72
pierre.fournel@icloire.fr

INVESTIGATEUR PRINCIPAL RADIOTHERAPIE

Dr Isabelle MARTEL-LAFAY

Service de Radiothérapie - Centre Léon Bérard
28, rue Laënnec
69373 LYON CEDEX 08
Tél: 04 78 78 26 77
Fax: 04 78 78 51 40
martel@lyon.fnclcc.fr

ANALYSE STATISTIQUES

Dr David PEROL, chef de projet.

perold@lyon.fnclcc.fr

Sylvie CHABAUD, Ingénieur statisticien

chabauds@lyon.fnclcc.fr

Unité de Biostatistique et d'Evaluation des Thérapeutiques (UBET)

Centre Léon Bérard
28, rue Laënnec
69373 LYON CEDEX 08
Tél: 04 78 78 27 52
Fax: 04 78 78 27 15

COMITE DE REDACTION

Dr Dominique Arpin, Sylvie Chabaud, Dr Pierre Fournel, Dr David Pérol, Dr Isabelle Martel-Lafay.

SOMMAIRE

PARAGRAPHE :	page :
SOMMAIRE	3
SYNOPSIS	5
1. RATIONNEL DE L'ETUDE	16
2. METHODOLOGIE	24
3. OBJECTIFS DE L'ETUDE :	24
3.1. Objectif principal	24
3.2. Objectifs secondaires	24
3.3. Objectifs tertiaires	24
4. CRITERES DE JUGEMENT	24
5. CRITERES D'ELIGIBILITE :	25
5.1. Critères d'inclusion	25
5.2. Critères de non-inclusion	26
6. DEROULEMENT CHRONOLOGIQUE DE L'ESSAI :	28
6.1. Inclusion des patients :	28
6.1.1. Bilan d'inclusion	28
6.1.2. Procédure d'inclusion	29
6.1.3. Réalisation de la cure de chimiothérapie d'induction	29
6.2. Randomisation des patients :	29
6.2.1. Procédure de randomisation	29
6.2.2. Collection et envoi des prélèvements tumoraux	30
6.2.3. Réalisation de la première injection de cetuximab	30
6.3. Début du traitement concomitant :	30
6.4. Fin du traitement concomitant et EVA 1 :	30
6.4.1. Procédure de recueil des TNHNV (EVA 1)	30
6.5. Bilan de Fin du traitement (EVA2):	31
6.5.1. Bilan d'évaluation de la réponse au traitement	31
6.5.2. Procédure de recueil des TNHNV à EVA 2	31
6.6 Bilan de surveillance après traitement	31
6.7 Tableau récapitulatif des procédures	32
7. SUIVI DES PATIENTS :	33
7.1. Entre la cure d'induction par cisplatine-docetaxel et la première injection de cetuximab	33
7.2. Le jour de la première injection de cetuximab	33
7.3. Pendant le traitement radio-chimio-cetuximab concomitant	33
8. TRAITEMENTS :	35
8.1. La chimiothérapie d'induction par cisplatine-docetaxel	35
8.2. Le traitement par cetuximab	36
8.3. La radiothérapie	37
8.4. Les chimiothérapies concomitantes	40
8.5. Traitements concomitants et soins de support	42
9. BALANCE BENEFICE/RISQUE DE L'ESSAI	43
10. ADAPTATION DES POSOLOGIES EN FONCTION DE LA TOXICITE :	44
10.1 Modification des doses de cetuximab en raison des ses toxicités spécifiques	44
10.2 Modification du traitement concomitant (Bras A) en fonction de la toxicité hématologique	48

10.3 Modification du traitement concomitant (Bras B) en fonction de la toxicité hématologique	49
10.4 Modification du traitement concomitant (Bras A et B) en fonction de la toxicité non hématologique	50
10.5 Modification du traitement concomitant (Bras A et B) en fonction de la toxicité non hématologique située dans les champs d'irradiation	53
11. SUIVI CONTINU DE LA TOXICITE : CRITERES D'ARRET PREMATURE D'UN DES BRAS DU TRAITEMENT	55
12. CRITERES D'ARRET DE L'ESSAI	56
13. EVENEMENTS INTERCURRENTS :	56
13.1. Définitions	56
13.2. Recueil des données	57
13.3. Conduite à tenir en cas d'événement grave	57
13.4. Déclaration des événements graves	58
14. METHODOLOGIE STATISTIQUE :	59
14.1. Calcul du nombre de sujets nécessaires	59
14.2. Analyse statistiques	59
15. ASPECTS ADMINISTRATIFS :	62
15.1. Monitoring	62
15.2. Obligations du promoteur	62
15.3. Obligations de l'investigateur	62
15.4. Recueil de l'information	63
15.5. Rapport final et publications	64
15.6. Procédures d'amendement et d'avenant	64
15.7. Assurance qualité	64
15.8. Comité d'évaluation	64
15.9. Calendrier de l'étude	64
15.10. Arrêt prématuré de l'étude	64
16. REFERENCES :	66

SYNOPSIS

Titre de l'étude	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.
Indication thérapeutique	Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé.
Promoteur	Institut de Cancérologie de la Loire (ICL).
Numéro du projet	GFPC 08-03
Numéro EUDRACT	2008-005013-21
Investigateur-coordonnateur	Dr Pierre FOURNEL Institut de Cancérologie de la Loire 108 bis Av. Albert Raimond BP 60008 42271 Saint-Priest en Jarez Cedex pierre.fournel@icloire.fr
Comité de pilotage du projet	Dr Dominique Arpin, pneumologue Hospices Civiles de Lyon (HCL), Dr Isabelle Martel Lafay, radiothérapeute, Centre Léon Bérard (CLB), Dr Pierre Fournel, pneumologue, ICL
Centres participants	Centres du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC).
Biostatistiques	Dr David PEROL (chef de projet) Sylvie CHABAUD (ingénieur biostatisticien) Unité de biostatistique et d'évaluation des thérapeutiques (UBET), Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard - Lyon.
Plan expérimental	Etude de phase II multicentrique, contrôlée, randomisée, non comparative, avec deux bras parallèles : <ul style="list-style-type: none"> • Bras A : les patients seront traités par une cure de chimiothérapie d'induction par cisplatine-docetaxel suivie par une radio-chimiothérapie concomitante comportant deux cycles de cisplatine-vinorelbine, associé à une injection hebdomadaire de cetuximab (ERBITUX®) réalisée pendant la radiothérapie. • Bras B : les patients seront traités par une cure de chimiothérapie d'induction cisplatine-docetaxel suivie par une radio-chimiothérapie concomitante

	comportant deux cycles de cisplatine-étoposide, associé à une injection hebdomadaire de cetuximab (ERBITUX [®]) pendant la radiothérapie.
Nombre de patients	78 patients inclus pour obtenir 31 patients randomisés par bras.
Durée de l'essai	Début de l'étude : Octobre 2008. Durée d'inclusion : 2 ans. Durée du suivi : 1 an.
Rationnel	<p>La Radio-chimiothérapie concomitante associant une Radiothérapie conformationnelle monofractionnée (dose comprise entre 60 et 66 Gy) et une polychimiothérapie comportant du cisplatine délivrée à doses cytotoxiques est actuellement considérée comme le traitement de référence chez des patients sélectionnés présentant un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé au thorax (stade IIIA inopérable ou non résécable, stade IIIB). Deux protocoles de chimiothérapie concomitante sont actuellement largement utilisés en association avec la radiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'association cisplatine-étoposide-radiothérapie concomitante a fait l'objet de nombreuses publications en particulier de la part du South West Oncology Group (SWOG) et est actuellement considéré comme un traitement de référence en association avec la radiothérapie aux Etats-Unis. • Depuis les travaux de Vokes, l'association cisplatine-vinorelbine est également considérée comme une chimiothérapie de référence en association avec la radiothérapie en Europe occidentale, en particulier par le GFPC. <p>Le cetuximab (ERBITUX[®]) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur à l'Epidermal Growth Factor (EGFR) surexprimé dans 80% des tumeurs bronchiques non à petites cellules. Il existe des arguments expérimentaux démontrant une synergie d'action <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> entre le cetuximab utilisé de façon concomitante et la radiochimiothérapie comportant du cisplatine dans des tumeurs bronchiques humaines.</p> <p>Par ailleurs, le cetuximab a récemment démontré une synergie d'action avec la radiothérapie chez l'homme, l'association radiothérapie-cetuximab concomitant apportant un gain significatif en terme de contrôle local, de survie sans progression et de survie globale dans une grande étude de phase III</p>

	<p>randomisée menée chez des patients présentant une tumeur ORL.</p> <p>L'objectif de cette recherche est de sélectionner le meilleur schéma, en terme de tolérance et de faisabilité, d'association de cetuximab avec une radio-chimiothérapie concomitante dans les tumeurs bronchiques primitives, avant de tester l'intérêt du schéma sélectionné en terme d'efficacité, et ce dans un essai de plus grande ampleur.</p>
<p>Objectifs de l'essai</p>	<p><u>Principal</u></p> <p>Déterminer la faisabilité en terme de toxicité de l'association cetuximab et de la radio-chimiothérapie concomitante dans chacun des deux bras, afin de sélectionner le meilleur bras d'association.</p> <p><u>Secondaires</u></p> <p>Dans chacun des bras de traitement, évaluer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la compliance à l'association cetuximab et de la radio-chimiothérapie concomitante dans chacun des deux bras. - le profil de tolérance globale des traitements. Une attention particulière sera portée au recueil de la toxicité pulmonaire jusqu'à EVA 2. <p><u>Tertiaires</u></p> <p>Dans chacun des bras de traitement, évaluer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le taux de réponse objective (réponse complète et réponse partielle) et la durée de réponse aux traitements. - la survie sans progression et la survie globale. - la corrélation entre l'expression de EGFR et la toxicité, la réponse et la survie.
<p>Critères de jugement</p>	<p><u>Critère de jugement principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Toxicité</u> évaluée par le taux de patients ayant présenté au moins un événement non hématologique et hors nausées – vomissements (TNHNV) de grade ≥ 3 de la randomisation à EVA 1 (soit à la fin du traitement concomitant) selon l'échelle du NCI-CTCAE (version 3.0). <p><u>Critères de jugement secondaire</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Compliance</u> évaluée par : <ul style="list-style-type: none"> ♦ La dose intensité (DI) de la chimiothérapie concomitante délivrée par rapport à la dose intensité théorique. Des règles précises de diminution de doses, d'interruption momentanée ou définitive de la

	<p>chimiothérapie concomitante en fonction des toxicités sont définies dans le protocole.</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ La DI de cetuximab délivré durant la radio-chimiothérapie concomitante par rapport à la dose intensité théorique. Des règles précises de diminution de doses, d'interruption momentanée ou définitive des injections de cetuximab concomitant en fonction des toxicités sont définies dans le protocole. La nécessité d'interrompre de manière temporaire ou définitive la radiothérapie, des règles précises d'interruption momentanée ou définitive de la radiothérapie en fonction des toxicités sont définies dans le protocole. <ul style="list-style-type: none"> • <u>Tolérance globale</u> évaluée par l'échelle du NCI-CTCAE (version 3.0). <p><u>Critères de jugement tertiaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Réponse : évaluée selon les critères RECIST. • Survie sans progression et survie globale, calculées à partir de la date de randomisation. • Expression de EGFR : évaluée par CISH et IHC.
<p>Critères d'inclusion</p>	<p><u>Concernant la maladie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancer bronchique non à petites cellules cytologiquement ou histologiquement prouvé, en privilégiant si possible la preuve histologique (étude de l'expression de EGFR à postériori). • Stade III A-N2 jugé inopérable ou non résécable ou stade IIIB. • Présence au moins d'une cible mesurable en une dimension (au moins 10 mm en tomographie spiralée). • Possibilité d'inclure toutes les cibles dans un seul champ d'irradiation. • L'impossibilité de réalisation d'une étude de l'expression de l'EGFR ne constitue pas un critère d'exclusion. <p><u>Concernant le patient</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Age \geq 18 ans et $<$ 70 ans. • Patient non antérieurement traité. • PS 0 ou 1 (selon l'indice de performance de l'ECOG). • Perte de poids \leq 10 % du poids total dans les 3 mois précédant l'inclusion.

	<ul style="list-style-type: none"> • Fonction hématologique normale, avec : polynucléaires neutrophiles $\geq 1500/\text{mm}^3$, plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$. • Fonction rénale normale : clairance créatinine ≥ 60 ml/mn. • Fonction hépatique normale avec bilirubine totale ≤ 1.5 N, ASAT, ALAT ≤ 2.5 N. • Fonction respiratoire correcte avec VEMS $\geq 40\%$ théorique et DLCO/VA $\geq 50\%$ théorique et PaO₂ ≥ 60 mm Hg. • Consentement informé, écrit, signé pour la participation à l'étude avant tout examen spécifique à l'étude (à condition qu'il s'agisse d'un examen non réalisé en routine). • Consentement informé, écrit, signé pour l'utilisation des prélèvements biologiques. <p><u>Concernant le traitement</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie pouvant être réalisée à la dose de 66 Gy avec une dosimétrie montrant un V20 $\leq 35\%$ et une DMP ≤ 20 Gy.
<p>Critères d'exclusion</p>	<p><u>Concernant la maladie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancer bronchique prétraité hors désobstruction endoscopique. • Cancer opérable. • Cancer bronchique à petites cellules, cancer neuroendocrine, cancer bronchioloalvéolaire. • Cancer bronchique métastatique. • Syndrome cave supérieur. • Cancer stade IIIB avec pleurésie ponctionnable (même si la cytologie est négative). • Cancer stade IIIB avec péricardite néoplasique. • Impossibilité d'inclure toutes les cibles dans un seul champ d'irradiation. <p><u>Concernant le patient</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antécédent d'irradiation thoracique • Autre pathologie cardiaque sévère concomitante dont l'insuffisance cardiaque congestive, l'angor instable, l'arythmie, ou l'existence d'une myocardopathie ischémique non équilibrée. • Pathologie pulmonaire interstitielle préexistante. • Patient prétraité par des thérapeutiques anti-EGFR et /ou anti-VEGF.

	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie connue aux protéines murines, et allergie connue a un traitement délivré dans l'étude. • Etat infectieux non contrôlé. • Patient VIH positif. • Neuropathie périphérique de grade >2 (critères NCI-CTCAE). • Trouble neurologique ou psychiatrique interdisant la compréhension de l'essai. • Autre pathologie chronique sévère pouvant empêcher l'inclusion dans l'essai. • Passé ou concomitance d'un autre cancer hormis un cancer baso-cellulaire de la peau ou un carcinome in situ du col traité, ou de tout autre cancer traité par chirurgie seule depuis au moins 5 ans. • Femme enceinte ou allaitante ; les femmes en âge de procréer et tous les hommes doivent avoir un moyen de contraception adéquat pendant l'essai et dans les 3 mois qui suivent. • Suivi du patient impossible. • Personnes privées de liberté à la suite d'une décision administrative ou judiciaire. • Patient ayant participé à un essai thérapeutique de nouvelle molécule (quel que soit son intérêt : curatif, prophylactique ou diagnostique), dans les 30 jours précédents, ou participant à un essai clinique en cours. <p>Contre-indication définitive à l'usage des corticoïdes.</p>
<p>Traitements</p>	<p><u>Induction</u> Chimiothérapie d'induction : un cycle de cisplatine 75mg/m² + docetaxel 75 mg/m² à J1.</p> <p><u>Induction+ 21 jours</u> Randomisation du patient puis réalisation d'une dose de 400 mg/m² de cetuximab à J 22.</p> <p><u>Traitement concomitant (induction+ 28 jours)</u> RADIOTHERAPIE Irradiation thoracique par photons (X ≥ 6MV) délivrant 66 Gy en 33 fractions : 2 Gy/jour, 5 jours par semaine, à partir de J29.</p> <p>Acquisition des données anatomiques Scanner de dosimétrie, si possible avec injection, en position de traitement après confection d'un système de contention. Possibilité de fusion avec TEP au 18 FDG.</p>

	<p>Volumes irradiés Le volume traité sera restreint au volume tumoral macroscopique et aux aires ganglionnaires envahies.</p> <p>Dosimétrie et plan de traitement Réalisés avant la randomisation pour détermination des histogrammes dose-volume. Définition des volumes et prescription conformes au rapport ICRU 50. Marge de 15 mm autour du volume tumoral macroscopique (GVT : gross tumor volume), pour obtenir le volume cible planifié (PTV: Plannified Target Volume).</p> <p>Contrôle de Qualité Imagerie de contrôle systématique avant ou lors de la 1^{ère} séance puis hebdomadaire pendant l'irradiation. Relecture des clichés et de la dosimétrie par le comité de radiothérapeutes du GFPC 2 fois par an lors des réunions du GFPC</p> <p>Surveillance en cours de RT et traitements associés Consultation hebdomadaire avec le radiothérapeute et cotation de la toxicité aiguë selon les échelles NCI-CTCAE version 3.0. Des règles strictes sont prévues pour l'adaptation des traitements (Cetuximab, chimiothérapie, radiothérapie) en cas de toxicité.</p> <p>CHIMIOThERAPIE CONCOMITANTE : Bras A : 2 cycles de cisplatine 80 mg/m² à J29 et J 50+ vinorelbine 15 mg/m² à J29, J36 et J50, J57. Bras B : 2 cycles de cisplatine 50 mg/m² à J29, J36, J57, et J64 + étoposide 50mg/m² à J29-33 et J57-61.</p> <p>CETUXIMAB CONCOMITANT : Bras A et B : cetuximab 250 mg/m² à J29, J36, J43, J50, J57, J64 et J71.</p>
<p>Bilan d'évaluation et modalités de suivi</p>	<p><u>Bilan avant l'inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Examen clinique • Biologie : NFP, ionogramme sanguin, créatininémie avec calcul de la clairance de la créatinine, TGO, TGP, bilirubine (réalisé dans les 8 jours précédant la première cure de chimiothérapie). • Imagerie : cliché thoracique, scanner thoracique avec coupe sur les surrénales, échographie abdominale et/ou scanner abdominal, scanner ou IRM cérébrale, scintigraphie osseuse avec éventuels clichés osseux (réalisé dans les 28 jours précédant

	<p>le début du traitement).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endoscopie bronchique (réalisée dans les 28 jours précédant le début du traitement). • EFR complète avec mesure de la DLCO et du KCO. • ECG et échographie cardiaque si antécédent de cardiopathie. <p>La réalisation d'un Pet-scan est recommandée.</p>
<p>Bilan d'évaluation et modalités de suivi (suite)</p>	<p><u>Bilan avant randomisation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Scanner dosimétrique avec détermination des V20 et de la DMP. <p><u>Evaluation des toxicités</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Une première évaluation (EVA 1) des toxicités de grade ≥ 3 selon les critères du NCI-CTCAE (version 3.0) sera réalisée à la fin du traitement concomitant (soit à J71 du début du traitement). <p><u>Bilan de fin de traitement</u></p> <p>Réalisé 6 semaines après la fin du traitement concomitant, il comportera :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un scanner thoracique avec coupe sur les surrénales, un scanner ou une IRM cérébrale, une exploration respiratoire complète avec mesure de la DLCO et du KCO ; • une deuxième évaluation (EVA 2) avec évaluation des toxicités de grade ≥ 3 selon les critères du NCIC-CTCAE (version 3.0) et évaluation de la réponse selon les critères RECIST. <p><u>Suivi ultérieur</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Les patients seront suivis dans le cadre de l'étude tous les trois mois en consultation pendant un an après la fin du traitement. • Par la suite, le suivi des patients sera assuré conformément aux pratiques habituelles. • En l'absence de nouvelle symptomatologie ou de modification radiographique, un scanner thoracique et cérébral (et/ou IRM) annuels sont recommandés.
<p>Méthodes statistiques</p>	<p><u>Calcul du nombre de sujets nécessaires</u></p> <p>Le nombre de sujets à inclure dans le bras expérimental a été calculé en utilisant un plan de phase II de Fleming à 1 étape. Dans cette étude, la limite supérieure pour le taux de TNHNV de grade ≥ 3, a été fixée à 70% dans l'un ou l'autre des</p>

2 bras de traitement.

Chaque bras de randomisation sera analysé de manière indépendante. Soit π la probabilité de survenue d'une TNHNV de grade ≥ 3 , les hypothèses suivantes ont été utilisées :

- $\pi_0 = 70\%$ (valeur limite du taux de toxicité, qui, si elle s'avère établie, ne justifiera pas la poursuite de l'évaluation du bras considéré) ;

- $\pi_1 = 45\%$ (valeur acceptable du taux de toxicité justifiant la poursuite de l'évaluation du bras considéré dans des études ultérieures).

Sous ces hypothèses, avec un risque d'erreur de première espèce alpha fixé à 5 % et une puissance de 90 %, il est nécessaire d'inclure 31 patients par bras pour rejeter l'hypothèse nulle $H_0 : \pi \geq \pi_0$ versus l'hypothèse alternative $H_1 : \pi \leq \pi_1$ en situation unilatérale. Afin de randomiser ces 62 patients, il est prévu d'inclure au total 78 patients. En effet, il est supposé que 20% des patients inclus ne seront pas éligibles pour la randomisation.

Analyse statistique

Tout patient inclus et randomisé sera évalué pour la toxicité, la compliance aux traitements telle que définie dans l'essai, la réponse et la survie. Une analyse complémentaire évaluant la survie globale sera réalisée pour l'ensemble des patients inclus (randomisés ou non).

L'analyse du critère de jugement principal sera réalisée en analyse en intention de traiter (ITT), en construisant un intervalle de confiance à 95% du taux de patients avec au moins un TNHNV de grade ≥ 3 dans chacun des 2 bras de traitement. Aucune comparaison directe entre les 2 bras ne sera réalisée.

Dans chacun des bras de l'étude, la compliance à la chimiothérapie concomitante et au cetuximab sera évaluée par le calcul du pourcentage de la dose-intensité (DI) délivrée par rapport à la DI théorique. Des statistiques descriptives (pourcentages et intervalles de confiance à 95%) seront utilisées pour caractériser et analyser le profil de compliance à la radiothérapie (taux d'arrêt temporaire ou définitif de la radiothérapie).

La réponse, la durée de réponse et la survie seront évaluées dans la population en ITT et dans la population évaluable pour la réponse au traitement.

	<p>L'analyse des taux de réponses objectives (complète et partielle) selon les critères RECIST sera présentée dans chacun des bras de l'étude sous forme de statistiques descriptives (pourcentages et intervalles de confiance à 95%). La survie sans progression et la survie globale seront estimées par la méthode de Kaplan-Meier.</p>										
<p>Critères d'arrêt prématuré d'un des deux bras de l'étude</p>	<p>Du fait de l'expérience limitée concernant les associations du cetuximab à la radio-chimiothérapie concomitante par cisplatine-vinorelbine ou cisplatine-étoposide, un comité de surveillance indépendant sera informé de manière prospective des événements toxiques notifiés. Le critère prévu de surveillance est la notification au Comité de surveillance des TNHNV de grade ≥ 4, survenues chez les patients inclus dans l'étude à partir de la randomisation et jusqu'à la fin de la radio-chimiothérapie 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'étude, et d'autre part l'ensemble des patients des 2 bras de l'étude.</p> <p>L'incidence de ce type d'événements toxiques (TNHNV) de grade ≥ 4 dans la population concernée par l'étude 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 basées sur cette expérience, avec $\pi_0 = 5\%$, $\pi_1 = 15\%$, 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 :</p> <table border="1" data-bbox="735 1659 1410 2007"> <thead> <tr> <th data-bbox="735 1659 1038 1778">Nombre de patients randomisés par bras</th> <th data-bbox="1038 1659 1410 1778">Nombre de patients présentant une TNHNV de grade ≥ 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="735 1778 1038 1865">≤ 2</td> <td data-bbox="1038 1778 1410 1865">1 ou 2 Information du Comité</td> </tr> <tr> <td data-bbox="735 1865 1038 1912">3 - 6</td> <td data-bbox="1038 1865 1410 1912">3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="735 1912 1038 1960">7 - 17</td> <td data-bbox="1038 1912 1410 1960">4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="735 1960 1038 2007">≥ 18</td> <td data-bbox="1038 1960 1410 2007">5</td> </tr> </tbody> </table>	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
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										

	<p>Pour les 2 premiers patients inclus dans chacun des bras de l'étude, la survenue d'une TNHNV de grade 4 dans l'un ou l'autre des bras sera notifiée précisément (documentation clinique) au Comité de surveillance, qui pourra prendre toute décision appropriée concernant la suspension de l'étude dans le bras concerné. Par la suite, si le nombre de patients présentant une TNHNV de grade ≥ 4 atteint la limite définie par ce plan séquentiel (par exemple un troisième accident toxique parmi les 6 premiers patients d'un des 2 bras) alors l'arrêt du bras considéré sera à discuter. Le Comité de surveillance indépendant se réunira pour entériner la décision de poursuivre ou d'arrêter les inclusions dans l'un et/ou l'autre des bras de l'étude.</p>
--	--

1. RATIONNEL DE L'ETUDE

1.1. Prise en charge des patients présentant un cancer bronchique non à petite cellules localement avancé, non résecable : Etat des lieux

Le cancer bronchique est responsable en France d'environ 25 000 décès chaque année. Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente actuellement plus de 80% des cancers bronchiques primitifs et 30 % de patients atteints de CBNPC présentent au diagnostic une maladie localement avancée au thorax non résecable, redevable d'un traitement associant radiothérapie et polychimiothérapie.

Quatre études randomisées (1- 4) et une méta-analyse récemment présentée (28) ont montré la supériorité de la radio-chimiothérapie concomitante sur les schémas d'association séquentielle chez des patients présentant un CNPC stade III non résecable (III A N2, IIIB) et en bon état général (PS 0 ou 1). L'amélioration de la survie (survie médiane de l'ordre de 16.5 mois dans le bras concomitant contre 13 mois dans le bras séquentiel) se fait par le biais de l'augmentation du contrôle local. Dans toutes ces études, la chimiothérapie concomitante a comporté une polychimiothérapie délivrée à doses cytotoxiques comportant du cisplatine. L'association concomitante d'une radiothérapie conventionnelle monofractionnée (dose comprise entre 60 et 66 grays) et d'une polychimiothérapie comportant du cisplatine délivrée à doses cytotoxiques peut donc actuellement être considérée comme le traitement de référence chez ces patients sélectionnés.

Les travaux successifs du South West Oncology Group (SWOG) (6,7) ont montré la faisabilité et l'efficacité d'une chimiothérapie concomitante utilisant une association de cisplatine et d'étoposide. Ce schéma de chimiothérapie concomitante est actuellement considéré comme un des schémas de référence aux Etats-Unis. Un autre groupe coopératif nord-américain (Hoosier Oncology Group) a réalisé un essai multicentrique de phase III dans lequel les patients traités par radio-chimiothérapie concomitante utilisant l'association cisplatine-étoposide ont été randomisés entre 3 cycles de docétaxel en consolidation vs observation (29).

L'association cisplatine-vinorelbine est une autre option de polychimiothérapie concomitante, également considérée comme une référence par de nombreux groupes coopératifs, puisque sa faisabilité ainsi que son efficacité ont été également démontrées dans plusieurs publications internationales (5, 8, 9). Ces deux associations de chimiothérapies sont donc en France et à l'heure actuelle, les schémas les plus communément associés à la radiothérapie thoracique, dans la prise en charge des patients présentant un CBNPC localement avancé.

Au cours de ces travaux successifs portant sur cette population de patients, le GFPC a successivement utilisé l'association cisplatine-étoposide concomitant (Essai GLOT-GFPC NPC 95-01) (1), puis l'association cisplatine-vinorelbine concomitant (Essai GFPC-GLOT-IFCT 02-01) (10) et possède donc, en la matière, une expertise, en particulier dans la maîtrise des toxicités inhérentes à ce type d'association thérapeutique.

1.2. Le cancer bronchique non à petites cellules et l'activation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est une glycoprotéine transmembranaire de la famille des récepteurs de facteurs de croissance à tyrosine kinase. Le gène EGFR est exprimé dans de nombreux tissus humains normaux, et l'activation de ce proto-oncogène résulte en une surexpression de l'EGFR dans de nombreuses tumeurs humaines. Le domaine extra-cellulaire de l'EGFR est un site de liaison pour différents ligands comme le TGF α (« Transforming Growth Factor alpha »), le facteur de croissance épidermique (EGF) et d'autres facteurs. Le domaine intracellulaire tyrosine kinase de l'EGFR est activé par la fixation du ligand, entraînant une cascade d'évènements impliqués dans un ensemble de fonctions comme la régulation de la croissance cellulaire, l'inhibition de l'invasion tumorale et l'angiogénèse (24). Des études réalisées *in vitro* sur des lignées cellulaires exprimant fortement l'EGFR et produisant des ligands pour ces récepteurs ont montré que l'EGFR pouvait être activé par une voie autocrine, entraînant ainsi la prolifération de cellules en culture (25). Afin d'inhiber la prolifération de ces cellules riches en EGFR, des antagonistes de l'EGFR ont été développés pour bloquer le site de liaison au ligand. Il a été démontré que les anticorps monoclonaux à l'EGFR inhibaient la prolifération de cellules produisant du TGF α et de l'EGF (26). Un antagoniste dirigé directement contre le site de liaison de l'EGFR offre donc des perspectives intéressantes dans la thérapie de cancers impliquant des voies de régulation EGFR-dépendantes.

Soixante à 80% des tumeurs bronchiques primitives non à petites cellules surexpriment EGFR (12). Le cancer bronchique primitif représente donc, à l'évidence, une cible potentielle d'utilisation thérapeutique des agents susceptibles de bloquer le fonctionnement de ce récepteur.

1.3. Le cetuximab (ERBITUX[®]) : description et profil de tolérance.

Le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique de la sous-classe des IgG1 dérivé à l'origine d'une lignée cellulaire de myélome murin. Le cetuximab bloque la liaison de l'EGF et du TGF α à l'EGFR et inhibe ainsi l'activation du récepteur tyrosine kinase. De plus, il induit l'internalisation de l'EGFR, qui pourrait entraîner une régulation négative de l'EGFR (28). Le cetuximab a été créé par chimérisation de l'anticorps monoclonal murin M225 développé à l'Université de Californie, San Diego, USA (27). Il est composé de la région Fv de l'anticorps murin anti-EGFR et des régions constantes IgG1 humaines (chaînes lourdes et kappa). Le procédé de chimérisation a permis d'obtenir un anticorps présentant une affinité pour l'EGFR plus forte que le ligand EGF naturel (11). Dans une étude *in vitro* dont le but était de comparer l'activité biologique du cetuximab et sa spécificité pour l'EGFR humain à celles de l'anticorps murin M225, les deux anticorps inhibaient la croissance cellulaire de la même façon, soit 30 % par rapport au contrôle (11).

Le profil de toxicité du cetuximab est analysé à partir des données de traitement chez 3339 patients traités soit par cetuximab seul ou associé à la chimiothérapie et/ou la radiothérapie dans le cadre d'essais cliniques conduits soit par ImClone, BMS, Merck KGaA, des institutions, des groupes coopératifs ou Le National Cancer Institute (NCI) et ce, dans de nombreuses indications. Comme ces essais ont évalué différentes associations avec la chimiothérapie et dans des lignes de traitement différentes, il n'est pas valable de regrouper

ces résultats et d'en donner des écarts-types. Quoiqu'il en soit, cette base de données est fiable afin de définir les taux approximatifs d'effets indésirables associés à une administration de cetuximab.

Les réactions cutanées peuvent s'observer chez plus de 80% des patients et se présentent habituellement sous forme d'éruptions acnéiformes et/ou moins fréquemment, sous forme de prurit, peau sèche, desquamation, hypertrichose, ou anomalies unguéales (paronychies). La majorité de ces réactions cutanées surviennent dans les 3 premières semaines de traitement. En général, elles sont spontanément réversibles, sans séquelles, à l'arrêt du traitement si toutefois les modalités recommandées quant aux adaptations de traitement sont bien suivies [Ref : Erbitux 5 mg/ml (RCP) – Février 2007]. Environ 15% de ces réactions cutanées peuvent être sévères (notamment cas isolés de nécrose cutanée). En cas de survenue d'une réaction cutanée de Grade 3 ou 4, Il est nécessaire de prendre un avis dermatologique. L'incidence des dermatites radiques de tout grade a été comparable dans les groupes de patients porteurs d'un cancer ORL localement avancé et traités lors d'un essai de phase III par radiothérapie seule (90%) ou par l'association de cetuximab à cette RT (86%) (23). Les autres effets secondaires observés sous monothérapie par cetuximab sont de type : asthénie, dyspnée, mucite, nausées, douleurs, fièvre et maux de tête.

Réactions allergiques / hypersensibilité :

Les réactions d'hypersensibilité mineures ou modérées peuvent s'observer ($\geq 1/10$), associées à des symptômes tels que fièvre, frissons, nausées, vomissements, maux de tête ou dyspnée, principalement liées à la première perfusion de cetuximab [Ref : Erbitux 5 mg/ml (RCP) – Février 2007]. Elles peuvent être contrôlées par une diminution du débit de perfusion du cetuximab et par la poursuite de la prémédication lors des administrations successives de cetuximab et ce, selon les modalités préconisées pour la 1^{ère} prémédication recommandée avant la 1^{ère} perfusion de cetuximab.

Des réactions allergiques / hypersensibilité sévères ($\geq 1/100$, $< 1/10$) peuvent survenir; elles ont été rarement léthales. La plupart de ces réactions allergiques / d'hypersensibilité ont été observées lors de la première perfusion de cetuximab, pendant la perfusion ou dans l'heure qui suivait la fin de la perfusion de cetuximab. Elles se caractérisent par la survenue rapide d'une obstruction des voies respiratoires (bronchospasme, stridor, enrouement), d'urticaire avec ou sans hypotension et/ou perte de conscience ; dans de rares cas, une angine de poitrine, un infarctus du myocarde ou un arrêt cardiaque ont été observés. **Les réactions allergiques / hypersensibilité sévères de Grade 3 ou 4 nécessitent un arrêt immédiat et définitif du traitement par cetuximab.** [Ref : Erbitux 5 mg/ml (RCP) – Février 2007].

Un large essai multicentrique évaluant l'association de cetuximab à l'irinotecan chez des patients présentant un cancer colo-rectal métastatique résistant à l'irinotecan (Essai MABEL) a également évalué de façon rétrospective la corrélation entre le type de prémédication prophylactique utilisée et l'incidence des réactions liées à la perfusion (incluant les réactions allergiques / hypersensibilité). L'incidence des réactions liées à la perfusion de cetuximab a été plus faible chez les patients ayant reçu une prémédication à base de corticoïdes et d'antihistaminiques (9.6%, n=700) par rapport à ceux qui n'avaient reçu qu'un antihistaminique (25.6%, n=422). Pour les réactions de Grade 3-4, la différence a été similaire (1% versus 4.7%). Ces données suggèrent que l'addition de corticoïdes aux antihistaminiques dans la prémédication au cetuximab permettrait de réduire l'incidence des réactions liées à la perfusion (notamment les réactions allergiques / hypersensibilité) (52)

Hypomagnésiémie et hypocalcémie :

Près de la moitié des patients traités par cetuximab ont présenté des taux sériques de magnésium progressivement décroissants, aboutissant dans certains cas à une hypomagnésiémie sévère. Cette hypomagnésiémie est réversible à l'arrêt du cetuximab. En fonction de sa sévérité, l'hypomagnésiémie peut s'accompagner d'autres anomalies électrolytiques, les plus fréquentes étant soit une hypocalcémie soit une hypokaliémie.

Les patients doivent par conséquent être régulièrement suivis pour hypomagnésiémie, hypocalcémie et hypokaliémie, pendant et après la fin du traitement par cetuximab. Une supplémentation est recommandée si nécessaire [Ref: Erbitux 5 mg/ml (RCP) – Février 2007].

Pour plus d'informations sur le cetuximab, se référer au Résumé, Caractéristiques produit (chapitre 4.4. attentions particulières et précautions d'utilisation et 4.8. Effets indésirables, Erbitux 5 mg/ml (RCP) – Février 2007) et à la Brochure Investigateurs version 12.1.

1.4. Apport potentiel du Cetuximab (ERBITUX®) dans la prise en charge des patients présentant un CBNPC localement avancés au thorax.

De fait, et jusqu'à aujourd'hui, le cetuximab a été essentiellement développé dans le cancer bronchique en première ligne métastatique et en association concomitante avec la chimiothérapie (13). Plusieurs études de phase II (randomisées ou non) ont étudié l'association du Cetuximab avec cisplatine-vinorelbine (14), carboplatine-gemcitabine (15) ou carboplatine-paclitaxel (16). Il semble que le surcroît de toxicité amené par ces associations soit acceptable, que l'association concomitante avec l'Erbitux® soit synergique, et conduise à une augmentation du taux de réponse objective. Par exemple, dans l'essai de phase II randomisé SWOG 0342 (16), deux bras étaient comparés : un bras où l'Erbitux® était délivré en concomitant d'une chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel et un bras séquentiel où l'Erbitux® était délivré après carboplatine-paclitaxel. Les taux de réponse objective (37% vs 26%) et la survie médiane (10,5 mois vs 8,7 mois) paraissent supérieurs dans le bras concomitant. Des résultats similaires et encourageants ont été obtenus par Rosell dans l'étude de phase II randomisant cisplatine-vinorelbine *versus* cisplatine-vinorelbine-cetuximab en première ligne métastatique (14). Ces derniers ont paru suffisamment concluants, pour conduire à la réalisation d'une grande étude de phase III (Etude FLEX) qui vient de se terminer et qui confirme la supériorité en **termes de survie** de l'association cisplatine-vinorelbine-cetuximab par rapport à l'association cisplatine-vinorelbine en première ligne métastatique (17).

On dispose, à l'inverse, de beaucoup moins de travaux étudiant l'intérêt de l'association de cetuximab à la radiothérapie, ou à la radio-chimiothérapie concomitante. Il existe pourtant un rationnel pré-clinique pour penser qu'il existe une synergie d'action (coopération temporelle) entre le cetuximab et la radiothérapie et/ou la radio-chimiothérapie. Expérimentalement, les radiations ionisantes activent (par phosphorylation) le signal EGFR probablement impliqué dans les phénomènes de repopulation tumorale en cours ou au décours immédiat de l'irradiation (20). Par ailleurs, l'association concomitante d'inhibiteurs de l'EGFR à la radiothérapie conduit à l'augmentation de l'apoptose radio-induite *in vitro* et *in vivo* (21). Enfin, des expériences d'association de cetuximab et de radiothérapie montrent l'existence d'un effet cytotoxique supra-additif, chez l'animal. Cet effet est également observable pour l'association cetuximab-chimiothérapie-radiothérapie (22).

Chez l'homme, après l'observation d'une toxicité acceptable et de taux de réponse intéressants en phase II en association avec la radiothérapie chez des patients présentant un cancer ORL, le cetuximab a été testé dans une étude randomisée dont les résultats ont été publiés par Bonner en 2006, dans le *New England Journal of Medicine* (23). Dans cette étude, 400 patients présentant une tumeur ORL non prétraitée ont été randomisés pour recevoir soit une radiothérapie seule (plusieurs schémas de radiothérapie autorisés) soit une radiothérapie associée à des injections hebdomadaires de cetuximab. L'objectif principal était l'augmentation de la durée du contrôle local dans le bras radiothérapie-cetuximab. De façon intéressante, il n'était pas nécessaire de démontrer une surexpression de l'EGFR en immunofluorescence pour inclure le patient. Les résultats de cette étude sont impressionnants, avec une augmentation du temps de contrôle local de 10 mois et une réduction de 32 % du risque de progression locorégionale associée à un quasi doublement de la survie globale (49 *versus* 29 mois) et une diminution absolue du risque de décès de 26% dans le bras radiothérapie-cetuximab.

Dans le CBNPC localement avancé non résecable, le groupe de Heidelberg développe actuellement un essai de phase II (essai NEAR) (19) dans lequel les patients inéligibles pour une radio-chimiothérapie concomitante reçoivent une administration hebdomadaire de cetuximab en même temps qu'une radiothérapie monofractionnée à la dose totale de 66 grays en 6 semaines et demi. Le cetuximab est poursuivi pendant 13 semaines, et dans cette étude, il n'y a pas de nécessité de démontrer une surexpression de l'EGFR avant d'inclure le patient. Enfin, le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) vient de terminer un essai de phase II de faisabilité (RTOG 03-24) (18) associant une radio-chimiothérapie concomitante d'emblée (63 grays monofractionné, carboplatine AUC = 2 et paclitaxel 45mg/m² délivrés selon un schéma hebdomadaire) et du cetuximab concomitant délivré selon un schéma conventionnel hebdomadaire. Cette phase de radio-chimiothérapie est suivie de 2 cures de consolidation par carboplatine (AUC = 6) + paclitaxel (200mg/m²), toujours associées à une injection hebdomadaire de cetuximab. Les résultats de cette étude ont été présentés à la 12^{ème} *World Conference on Lung Cancer* à Séoul, en septembre 2007. L'association concomitante paraît faisable en terme de toxicité chez les 87 patients étudiés, avec 6% de toxicité grade 5 et 60 % de toxicités non hématologiques de grade supérieur ou égal à 3, ce qui est comparable aux données historiques concernant la toxicité des associations radio-chimiothérapie concomitante. En termes d'efficacité, le taux de réponse objective est de 62%, avec une médiane de survie non atteinte à 18 mois.

Pour toutes ces raisons, il paraît intéressant de développer l'utilisation du cetuximab **en association concomitante** avec la radio-chimiothérapie dans le modèle des tumeurs bronchiques primitives, et tout particulièrement chez les patients présentant un CBNPC localement avancé non résecable pour lesquels la radiothérapie représente une arme thérapeutique majeure, en association avec la chimiothérapie concomitante.

1.5. Rationnel pour la construction d'un essai de phase II randomisé testant la faisabilité d'une association concomitante entre le cetuximab et deux schémas de Radio-chimiothérapie concomitante.

L'objectif final de notre démarche est de réaliser une étude randomisée comparant un bras de référence comportant une radio-chimiothérapie concomitante avec un bras expérimental qui comportera la même association radio-chimiothérapie associée à du cetuximab délivré de façon concomitante.

Toutefois compte tenu du peu de données actuellement disponibles sur la faisabilité et la toxicité potentielle d'une telle association, il paraît nécessaire de passer **par une première étape de faisabilité**, l'objectif essentiel de cette étape étant de sélectionner le meilleur bras d'association radio-chimiothérapie-cetuximab en terme de faisabilité et de toxicité, avant de passer à la deuxième étape dont l'objectif principal sera de démontrer la supériorité de l'association radio-chimiothérapie-cetuximab concomitante par rapport à l'association radio-chimiothérapie concomitante de référence.

Pour ce faire, nous proposons la mise en place d'une étude de phase II randomisée évaluant la faisabilité de deux associations de radio-chimiothérapie + cetuximab concomitant, utilisant les deux protocoles de chimiothérapie les plus couramment utilisés en même temps que la radiothérapie (voir 1.1). La randomisation qui portera sur le choix de la chimiothérapie concomitante cisplatine-étoposide (1, 6, 7) ou cisplatine-vinorelbine (4, 8, 9, 10) a pour objectif d'équilibrer au mieux les caractéristiques des patients. Le cetuximab sera délivré aux mêmes doses dans les deux bras de façon concomitante à la radio-chimiothérapie, selon le schéma utilisé par Bonner (23).

Afin que le rapport bénéfice/risque de cette étude soit le plus favorable possible pour le patient, plusieurs mesures ont été prévues :

- Des paliers de réduction de doses, d'arrêt temporaire ou définitif pour la chimiothérapie délivrée de manière concomitante à la radiothérapie sont clairement définis dans le protocole (cf. chapitre 10).
- Des paliers de réduction de doses, d'arrêt temporaire ou définitif pour le cetuximab délivré de manière concomitante à la radiothérapie sont clairement définis dans le protocole (cf. chapitre 10).
- Des critères d'arrêt temporaire ou définitif de la radiothérapie sont clairement définis dans le protocole (cf. chapitre 10).
- Des critères d'arrêt prématuré d'un ou des deux bras de l'essai sont clairement définis dans le protocole (cf. chapitre 11).
- Un comité indépendant de surveillance de l'essai a été constitué (cf. annexe 15).

1.6. Rationnel pour la construction méthodologique de l'essai et le calcul de l'effectif, en fonction du profil de tolérance du cetuximab :

L'objectif principal de l'essai est donc de déterminer la faisabilité en terme de toxicité de ces

2 associations concomitantes.

Pour ce faire, le critère de jugement principal choisi est le taux de patients (exprimé en pourcentage) ayant présenté au moins un événement non hématologique et hors nausées – vomissements (TNHNV) **de grade ≥ 3** , évalué selon l'échelle du National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (46) (NCI-CTCAE, version 3.0) à la fin du traitement concomitant (EVA 1, J71, cf annexe 1).

Ce critère de jugement a été choisi en raison des résultats des publications des études de phase II d'associations cetuximab-chimiothérapie concomitante (14, 15, 16) qui montrent que l'adjonction du cetuximab à la chimiothérapie concomitante, n'augmente pas de manière significative la toxicité hématologique et le pourcentage de nausées – vomissements de grade 3/4.

Par contre le cetuximab possède une toxicité (essentiellement cutanée, immuno-allergique, muqueuse et générale, voir 1.3) qui lui est propre et qui peut être majorée par l'association avec la chimiothérapie. Dans l'ensemble des séries reportées (1 473 patients traités par cetuximab associé à de la chimiothérapie concomitante, Tableaux 2), le pourcentage de TNHNV de grade 3/4 reste inférieur à 10%.

Tableau 2 : Toxicité du cetuximab utilisé en association avec CT (N=1 473)				
	Grade 1-4		Grade 3-4	
	N	%	N	%
Réaction anaphylactoïde	14	1	13	1
Réaction allergique	57	4	20	1
Acné	603	41	100	7
Rash	493	34	64	4
Sécheresse cutanée	285	19	12	1
Prurit	111	8	3	1
Atteinte unguéale	97	7	5	1
Asthénie	435	30	59	4
Fièvre	262	18	2	1
Anorexie	147	10	13	1
Perte de poids	87	6	3	1
Nausée	301	20	24	2
Diarrhée	210	14	33	2
Vomissements	206	14	21	1
Mucite	96	7	28	2
Stomatite	116	8	9	1
Frissons	116	8	0	0
Céphalées	128	9	9	1
Dyspnée	67	5	11	1

Dans les études de radio-chimiothérapie concomitante antérieurement publiées utilisant soit une association cisplatine-vinorelbine, soit une association cisplatine-étoposide, le pourcentage de TNHNV de grade 3/4, varie entre 30 (4) et 55% (1). L'effectif de cette étude de faisabilité sera calculé pour ne pas tolérer une augmentation de plus de 15% de TNHNV de grade 3/4, c'est-à-dire pour ne pas dépasser 70% de TNHNV de grade 3/4, l'hypothèse basse étant de 45%. **Pour ce faire, il faut inclure 31 patients dans chaque bras.**

Les objectifs secondaires de l'essai sont d'évaluer la compliance au traitement concomitant et le profil de tolérance globale des traitements avec une attention particulière pour la toxicité pulmonaire jusqu'à EVA 2 (fin du traitement + 6 semaines). La compliance au traitement sera définie :

- par la dose-intensité de la chimiothérapie concomitante délivrée / dose-intensité théorique
- par la dose intensité de cetuximab concomitant délivrée / dose intensité théorique
- par la dose d'irradiation effectivement administrée dans les deux bras.

Les objectifs tertiaires sont :

- la réponse au traitement évalué selon les critères RECIST (cf. annexe 9)
- la survie sans progression
- la survie globale
- la corrélation de ces paramètres avec l'expression d'EGFR déterminée par immunofluorescence (IHC, cf. annexe 13) et hybridation in situ (CISH, cf. annexe 13).

Au total, et au terme de cette étude de faisabilité, trois possibilités seront envisagées :

- **Les deux bras de traitement sont trop toxiques selon les critères pré-définis, et il n'y aura pas de passage à une étude ultérieure.**
- **L'un des deux bras est plus toxique que l'autre avec une toxicité non acceptable selon les critères pré-définis, et c'est le bras le moins toxique qui sera choisi pour poursuivre la recherche, dans le cadre d'une étude de phase II randomisée ou de phase III dont l'objectif sera de comparer en termes d'efficacité le bras radio-chimiothérapie-cetuximab sélectionné par rapport au bras radio-chimiothérapie seule.**
- **Les toxicités sont identiques et acceptables selon les critères pré-définis dans les 2 bras, et c'est le bras dans lequel la faisabilité du traitement concomitant est la meilleure qui sera sélectionné pour passer à cette étude ultérieure.**

2. METHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude de phase II multicentrique, contrôlée, randomisée, non comparative, avec deux bras parallèles.

3. OBJECTIFS DE L'ETUDE

3.1. Objectif principal :

Déterminer, chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé et non résécable, **la faisabilité en terme de toxicité** de l'association concomitante de cetuximab et d'une radio-chimiothérapie concomitante comportant pour chacun des bras :

- **Bras A = cisplatine-vinorelbine + radiothérapie concomitante + cetuximab**
- **Bras B = cisplatine-étoposide + radiothérapie concomitante + cetuximab.**

3.2. Objectifs secondaires :

- Evaluer la **compliance** à l'association cetuximab et radio-chimiothérapie concomitante dans chacun des deux bras A et B.
- Evaluer le profil de tolérance globale des traitements. Une attention particulière sera portée à la toxicité pulmonaire jusqu'à EVA 2.

3.3. Objectifs tertiaires :

- Evaluer le taux de réponse objectif et la durée de réponse aux traitements dans chacun des deux bras.
- Evaluer la survie sans progression et la survie globale dans les deux bras expérimentaux.
- Evaluer la corrélation entre l'expression d'EGFR, la toxicité, la réponse et la survie.

4. CRITERES DE JUGEMENT

4.1. Faisabilité / Tolérance:

- Taux de patients (exprimé en pourcentage) présentant au moins une toxicité non hématologique et hors nausées - vomissements (TNHNV) de grade ≥ 3 pendant le traitement concomitant et ce dans les 2 bras (A et B).
- Cette faisabilité sera évaluée pour le critère principal à la fin du traitement concomitant (EVA 1, J71, cf. annexe 1) selon l'échelle NCI-CTCAE (version 3.0) (cf. annexe 7).

- Une 2^{ème} évaluation intégrant les TNHNV semi tardives est prévue. Ce critère prendra en considération toutes les TNHNV de grade ≥ 3 apparue de la randomisation jusqu'à 6 semaines après la fin du traitement (EVA2).

4.2. Compliance :

- Dose intensité de la chimiothérapie concomitante délivrée par rapport à la dose intensité théorique. Des règles précises de diminution de doses, d'interruption momentanée ou définitive de la chimiothérapie concomitante en fonction des toxicités sont définies dans le protocole (cf. chapitre 10).
- Dose intensité de cetuximab délivrée durant la radio-chimiothérapie concomitante par rapport à la dose intensité théorique. Des règles précises de diminution de doses, d'interruption momentanée ou définitive des injections de cetuximab en fonction des toxicités sont définies dans le protocole (cf. chapitre 10).
- Nécessité d'interrompre de manière temporaire ou définitive la radiothérapie. Des règles précises d'interruption momentanée ou définitive de la radiothérapie en fonction des toxicités sont définies dans le protocole (cf. chapitre 10).

4.3. Réponse :

L'évaluation de la réponse sera réalisée en fonction des critères RECIST à EVA 2 (cf. annexe 9). Cette évaluation sera pratiquée par le panel des investigateurs qui se réunira 3 fois par an. Chaque investigateur devra fournir tous les documents permettant d'apprécier ce critère de jugement. L'investigateur principal consignera tous les résultats sur des fiches spécifiques. Au terme de cette revue, le patient sera classé dans une des 8 catégories suivantes :

- | | |
|----|---|
| 1/ | Réponse complète (RC) |
| 2/ | Réponse partielle (RP) |
| 3/ | Maladie stable (SD) |
| 4/ | Progression (PD) |
| 5/ | Décès précoce de cause tumorale |
| 6/ | Décès précoce de cause toxique |
| 7/ | Décès précoce d'autre cause |
| 8/ | Inconnu (non évaluable, données insuffisantes). |

4.4. Expression d'EGFR :

Une évaluation de l'expression d'EGFR sera faite par immuno-histochimie, et du nombre de copies du gène d'EGFR par CISH (cf. annexe 13).

4.5 Survie sans progression et survie globale :

Elles seront calculées à partir de la date de randomisation.

5. CRITERES D'ELIGIBILITE

5.1. Critères d'inclusion :

5.1.1. Concernant la maladie :

- Cancer bronchique non à petites cellules cytologiquement ou histologiquement prouvé, en privilégiant si possible la preuve histologique (étude de l'expression d'EGFR).
- Stade III AN2 jugé inopérable ou non résécable ou stade IIIB.
- Présence au moins d'une cible mesurable en une dimension (au moins 10 mm en tomодensitométrie spiralée).
- Possibilité d'inclure toutes les cibles dans un seul champ d'irradiation.
- L'impossibilité de réalisation d'une étude de l'expression d'EGFR **ne constitue pas un critère de non-inclusion.**

5.1.2. Concernant le patient :

- Age ≥ 18 ans et < 70 ans.
- Patient non antérieurement traité.
- PS 0 ou 1 (Performans Status ECOG).
- Perte de poids ≤ 10 % du poids total dans les 3 derniers mois précédant l'inclusion.
- Fonction hématologique normale : polynucléaires neutrophiles $\geq 1500/\text{mm}^3$, plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$.
- Fonction rénale normale : clairance créatinine ≥ 60 ml/mn.
- Fonction hépatique normale : bilirubine totale ≤ 1.5 N, ASAT, ALAT ≤ 2.5 N.
- Fonction respiratoire correcte avec VEMS $\geq 40\%$ théorique, DLCO/VA $\geq 50\%$ théorique, et PaO₂ ≥ 60 mmHg.
- Consentement informé, écrit, signé pour la participation à l'étude.
- Consentement informé, écrit, signé pour l'utilisation des prélèvements biologiques.

5.1.3. Concernant le traitement :

- Radiothérapie pouvant être réalisée à visée curative à la dose de 66 Gy avec une dosimétrie montrant un V20 ≤ 35 % et une DMP (dose moyenne pulmonaire) ≤ 20 Gy.

5.2. Critères de non inclusion

5.2.1. Concernant la maladie

- Cancer bronchique prétraité, hors désobstruction endoscopique.
- Cancer bronchique opérable.
- Cancer bronchique à petites cellules, cancer composite, cancer neuroendocrine, cancer bronchiolo-alvéolaire.
- Syndrome cave supérieur.
- Epanchement pleural ponctionnable (quelle qu'en soit l'abondance, même en cas de cytologie négative).
- Cancer bronchique métastatique.
- Cancer de stade IIIB avec péricardite néoplasique.
- Impossibilité d'inclure toutes les cibles dans un seul champ d'irradiation.

5.2.2. Concernant les patients :

- Antécédent d'irradiation thoracique
- Autre pathologie cardiaque sévère concomitante dont l'insuffisance cardiaque congestive, l'angor d'effort, l'arythmie significative, ou les antécédents d'infarctus dans les 12 mois précédant l'entrée dans l'essai.
- Pathologie pulmonaire interstitielle préexistante.
- Patient prétraité par des thérapeutiques anti-EGFR et anti-VEGF
- Allergie connue aux protéines murines, et allergie connue à un traitement délivré dans l'étude.
- Etat infectieux non contrôlé.
- Patient VIH positif.
- Contre-indication définitive à l'usage des corticoïdes.
- Neuropathie périphérique de grade > 2.
- Trouble neurologique ou psychiatrique interdisant la compréhension de l'essai.
- Autre **pathologie chronique sévère** pouvant empêcher l'inclusion dans l'essai.
- Passé ou concomitance d'un autre cancer hormis un cancer baso-cellulaire de la peau ou un carcinome in situ du col traité, ou de tout autre cancer traité par chirurgie seule depuis au moins 5 ans.
- Femme enceinte ou allaitante ; les femmes en âge de procréer et tous les hommes doivent avoir un moyen de contraception adéquat pendant l'essai et dans les 3 mois qui suivent la fin du traitement.
- Suivi du patient impossible.
- Personnes privées de liberté à la suite d'une décision administrative ou judiciaire.
- Patient ayant participé à quelque essai thérapeutique de nouvelle molécule (quel que soit son intérêt : curatif, prophylactique ou diagnostique), dans les 30 jours précédents, ou participant à un essai clinique en cours.

6. DEROULEMENT CHRONOLOGIQUE DE L'ESSAI (cf. schémas Annexe 1 et 2)

6.1. Inclusion des patients :

L'inclusion des patients dans l'essai sera effectuée au moment de la réalisation de la cure de chimiothérapie d'induction par cisplatine-docetaxel.

6.1.1. Bilan d'inclusion :

Le bilan réalisé avant l'inclusion comportera :

- **Un bilan clinique :**
 - Interrogatoire soigneux concernant les antécédents du patient, les autres pathologies associées éventuelles, l'histoire de la maladie cancéreuse, les signes fonctionnels en rapport avec cette maladie, les traitements médicamenteux concomitants.
 - Examen clinique complet avec en particulier poids, taille, Performans Status, température, constantes hémodynamiques (pouls, tension artérielle), examen tumoral avec mensurations de lésions cliniques (adénopathies par exemple).
- **Un bilan biologique :**
 - Il devra être réalisé dans les 7 jours précédant l'inclusion dans l'essai et comporter :
 1. Numération formule sanguine, plaquettes.
 2. Ionogramme sanguin, créatininémie, avec calcul de la clairance.
 3. Bilan hépatique avec bilirubinémie, ASAT et ALAT, phosphatases alcalines.
- **Un bilan radiologique :**
 - Il devra être réalisé dans les quatre semaines précédant l'inclusion et comprendre :
 1. Radiographies thoraciques (face, profil).
 2. Scanner thoracique.
 3. Echographie abdominale et/ou scanner abdominal. Ce dernier devra être systématique en cas d'anomalie échographique.
 4. Scanner ou IRM cérébrale.
 5. Scintigraphie osseuse ou PET-scan.
 - **La réalisation d'un PET-scan est optionnelle mais fortement conseillée.**
- **Un bilan fibroscopique :**
 - Endoscopie bronchique et biopsies bronchiques si lésions accessibles dans les 4 semaines précédant l'inclusion.
 - Des prélèvements seront conservés en vue de l'étude immuno-histochimiques et du CISH (cf. annexe 13)

- **Un bilan fonctionnel respiratoire :**
 - Spirométrie, test de diffusion du monoxyde de carbone et gaz du sang.
- **Un bilan cardiaque :**
 - ECG, échographie cardiaque en cas d'antécédents cardiaques significatifs.

6.1.2. Procédure d'inclusion :

Après vérification des critères d'éligibilité, deux consentements écrits seront obtenus :

- Consentement informé écrit et signé pour l'utilisation des échantillons tumoraux (cf. Annexe 3).
- Consentement informé écrit et signé pour la participation à l'étude (cf. Annexe 3).

L'inclusion du patient dans l'essai peut alors être réalisée. Un numéro d'inclusion est alors attribué de manière automatique au patient. Ce numéro servira d'identification du patient tout au long de l'étude (cf. Annexe 18, Procédure de randomisation).

6.1.3. Réalisation de la cure de chimiothérapie d'induction :

La cure de chimiothérapie d'induction par cisplatine-docetaxel sera réalisée après avoir inclus le patient dans l'essai et obtenu la signature des consentements éclairés. Les posologies et modalités d'administrations de cette chimiothérapie d'induction sont définies au chapitre 8.

6.2. Randomisation des patients :

La randomisation des patients dans l'essai sera réalisée au J22, c'est à dire le jour de la première perfusion de cetuximab et avant la réalisation de celle-ci. Au préalable, l'investigateur devra s'être assuré que l'étude dosimétrique a bien été réalisée par le radiothérapeute et que ces résultats sont compatibles avec la randomisation dans l'essai. Il est donc souhaitable que cette analyse dosimétrique soit réalisée au plus tôt après l'inclusion (J1) du patient dans l'essai. **Il est donc nécessaire que la consultation de radiothérapie survienne dans la semaine qui suit l'inclusion (J1).**

Seuls les patients pour lesquels l'analyse dosimétrique, réalisée entre le J1 et le J22 aura montré que la radiothérapie peut être réalisée à visée curative à la dose de 66 Gy avec un V20 \leq 35 % et une DMP \leq 20 Gy seront randomisés à J 22.

Les patients inclus pour lesquels l'analyse dosimétrique ne répond pas aux critères définis ci-dessus, ne seront pas randomisés et seront traités à la convenance de chaque investigateur. Un suivi de ces patients sera toutefois réalisé jusqu'à la date de décès éventuel.

6.2.1. Procédure de randomisation :

Une fois les résultats de la dosimétrie obtenus, une demande d'attribution du bras de traitement devra être faite pour les patients candidats à la randomisation. L'investigateur enverra à l'Unité de Biostatistique (UBET) du Centre Léon Bérard

(Lyon) une demande de randomisation par fax (04 78 78 27 15). A réception de celui-ci, l'UBET déterminera selon une procédure aléatoire le traitement que le patient devra recevoir et renverra par fax la réponse à l'investigateur et à la pharmacie du centre concerné. (cf. Annexe 18, procédure de randomisation).

6.2.2. Collection et envoi des prélèvements tumoraux :

Des lames blanches réalisées sur les biopsies tumorales effectuées chez les patients randomisés seront adressées au Pr. Mojgan Devouassoux, Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Hôpital de la Croix-Rousse, 69317 Lyon Cedex 04 pour la détermination de l'expression de l'EGFR en immuno-histochimie ainsi que des biopsies tumorales incluses en paraffine pour la détermination du nombre de copies du gène de l'EGFR par technique CISH (cf. annexe 13). Les échantillons seront détruits à la fin de l'étude.

6.2.3. Réalisation de la première injection de cetuximab :

La première injection de cetuximab sera réalisée entre J22 et J24 de l'essai, et seulement après avoir randomisé le patient dans l'essai. Les posologies et modalités d'administration de cette première injection sont définies au chapitre 8, et précisées en annexe 12.

6.3. Début du traitement concomitant :

Le traitement concomitant comportant une radiothérapie thoracique, une chimiothérapie concomitante (cisplatine-vinorelbine : Bras A, cisplatine-étoposide : bras B) et une injection hebdomadaire de cetuximab, débutera à J29, soit 4 semaines après la chimiothérapie d'induction. Les posologies et modalités d'administration de ces traitements sont définies au chapitre 8. Les recommandations pour la prise en charge de la toxicité cutanée de l'association radiothérapie+erbitux sont définies en annexe 16.

6.4. Fin du traitement concomitant et EVA 1 :

L'objectif principal de l'essai est d'évaluer la faisabilité en terme de toxicité des associations concomitantes dans les deux bras, et le critère de jugement principal sera le taux de patients ayant présenté au moins une toxicité non hématologique et hors nausées-vomissements (TNHNV) de grade ≥ 3 , mesurée par l'échelle du NCI-CTCAE, version 3 (cf. annexe 7). Une première évaluation de ces toxicités (EVA 1, voir schéma général de l'essai, annexe 1) aura lieu à J71, c'est à dire lors de la 7^{ème} injection de cetuximab concomitante.

6.4.1. Procédure de recueil des TNHNV à EVA 1, critère de jugement principal (J 71) :

Du fait de l'expérience limitée concernant l'association du cetuximab à la radiochimiothérapie concomitante par cisplatine-vinorelbine ou cisplatine-étoposide, des procédures de surveillance strictes ont été mises en place (cf. paragraphe critère d'arrêt prématuré). Pour le bon déroulement de l'étude, il est nécessaire que toute toxicité non hématologique et hors nausées - vomissements (TNHNV) de grade ≥ 3 , soient recueillies et enregistrées dans la base de données le plus rapidement possible.

L'investigateur devra, au cours de sa visite hebdomadaire durant le traitement concomitant (J29, J36, J43, J50, J57, J64 et J71), renseigner les bordereaux électroniques et télétransmettre les informations concernant l'existence de toxicités vers la base de données où elles pourront être extraites par l'UBET.

6.5. Bilan de fin de traitement (EVA 2):

6.5.1. Bilan d'évaluation de la réponse au traitement :

Il sera réalisé 6 semaines après la fin du traitement concomitant et comportera :

- Un bilan tumoral complet des cibles évaluables de la maladie, ainsi qu'une exploration cérébrale et hépatique. Toute investigation supplémentaire nécessitée par une suspicion clinique de progression sur un nouveau site pourra être pratiquée. **Toute réponse objective (critère RECIST) devra être confirmée 4 à 6 semaines plus tard par comparaison avec les examens de mesure initiaux.**
- Un bilan fonctionnel respiratoire, comportant une EFR complète avec mesure de la DLCO, et du KCO.

6.5.2. Procédure de recueil des TNHNV à EVA 2 :

L'objectif principal de l'essai est d'évaluer la faisabilité en terme de toxicité des thérapeutiques dans les deux bras. Une évaluation des toxicités semi-tardives (EVA 2, voir schéma général de l'essai, annexe 1) aura donc lieu lors du bilan de fin de traitement, c'est à dire 6 semaines après la fin du traitement concomitant.

Ces toxicités seront mesurées à l'aide de l'échelle du NCI-CTCAE, version 3 (cf. annexe 7). Ces toxicités seront renseignées sur bordereau électronique par l'investigateur et télétransmises vers la base de données lors de l'EVA 2.

6.6. Bilan de surveillance après traitement :

La surveillance portera particulièrement sur :

- Le délai de résolution de toute éventuelle toxicité induite par le traitement.
- Le temps jusqu'à progression de la maladie.
- La surveillance d'une toxicité tardive.

Les patients seront suivis dans le cadre de l'étude tous les trois mois en consultation pendant un an après la fin du traitement. Par la suite, le suivi des patients sera assuré conformément aux pratiques habituelles de chaque investigateur pendant au moins 5 ans à partir du début de la prise en charge. En cas de symptômes nouveaux et /ou de modifications radiographiques, le bilan réalisé à la recherche d'une réévolution sera laissé au libre choix de l'investigateur. En l'absence de nouvelle symptomatologie ou de modification radiographique, un scanner thoracique et cérébral (et/ou IRM) annuels sont recommandés.

Ces TNHNV devront être renseignés dans les cahiers de protocole et télétransmis sur la base de données de l'essai
--

PROCÉDURE D'INCLUSION

Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion

Bilan biologique et imagerie dans les délais.

Procédures d'inclusion sur PDA

Confirmation de l'inclusion par fax .

	Inclusion	Chimio. d'induction			ERBITUX 400 mg/m2	RADIO-CHIMIOThERAPIE						Bilan de fin de Traitement (2 jours avant la fin de la radiothérapie) J71 EVA 1	Bilan de fin de Traitement 6 semaines EVA 2	Bilan de suivi Tous les 3 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois pendant 1 an, puis tous les ans pendant 5 ans EVA3, EVA4...
						ERBITUX 250 mg/m2								
		BRAS A / B				C2			C3					
		J1	J8	J15		J22	J29	J36	J43	J50	J57			
Consentement écrit	X													
Examen clinique	X	X ^a			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Antécédents	X													
Pathologies associées	X													
Histoire de la maladie	X													
Dosimétrie			X ^c											
Signes fonctionnels	X													
Traitements concomitants	X	X ^a			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NFS, plaquettes	X	X ^a	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Iono+magnésémie, BH, clairance créatinine, Ca ⁺⁺	X	X ^a	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Radiographie Pulmonaire	X ^b	X ^a					X			X		X	X	X
TDM thorax,	X ^b											X	X	X ^e
TDM ou écho abdo	X ^b											X	X	X ^d
TDM / IRM cérébrale	X ^b											X	X	X ^c
Mesures tumorales	X ^b											X	X	X ^e
Scinti os ou pet scan	X ^b											X ^d	X	X ^d
Fibroscopie bronchique	X ^b											X ^d	X	X ^d
Biopsies pour analyse EGFR	X													
EFR, DLCO et GDS	X ^b											X		
ECG, écho cardiaque si atcd	X ^b													
TNHNV + adaptation de doses					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Evènements indésirables					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cisplatine (Bras A&B)		X						X						
Docetaxel(Bras A&B)		X						X	X					
Randomisation					X									
Erbix					X	X	X	X	X	X	X			
Cisplatine (Bras A)						X			X					
Vinorelbine (Bras A)						X	X		X	X				
Cisplatine (Bras B)						X	X			X	X			
Etoposide (Bras B)						X				X				
Radiothérapie						-----X-----								

(a) Ne pas refaire si examen date de moins de 7jours ; (b) Dans les 4 semaines avant inclusion; (c) la dosimétrie doit être réalisée au plus près du J1 pour être disponible à J 22 ; (d) si signes d'appel ;(e) si signe d'appel, au minimum une fois/an

7. SUIVI DES PATIENTS PENDANT LE TRAITEMENT

7.1. Entre la cure d'induction par cisplatine-docetaxel (J1) et la première injection de cetuximab (J22) :

- Une numération formule sanguine et créatininémie sera à réaliser de manière hebdomadaire.
- Vérification que les critères dosimétriques établis (radiothérapie pouvant être réalisée à visée curative à la dose de 66 Gy avec une dosimétrie montrant un $V20 \leq 35\%$ et une $DMP \leq 20$ Gy) sont compatibles avec la randomisation dans l'essai. Pour cela la consultation de radiothérapie devra avoir lieu au plus tôt après le J1.

Si les critères dosimétriques du patient ne sont pas compatibles avec la randomisation dans l'essai, le patient ne sera pas randomisé, ne recevra pas de l'injection du cetuximab, et sera traité à la convenance de l'investigateur.

7.2. Le jour de la première injection de cetuximab (J22):

- Examen clinique complet avec en particulier poids, PS (ECOG), symptômes dus à la maladie.
- Bilan biologique (NFS plaquettes, ionogramme sanguin + calcémie et magnésémie, créatininémie avec calcul de la clairance, bilan hépatique).

7.3. Pendant le traitement radio-chimiothérapie + cetuximab concomitant :

Avant chaque première injection de cisplatine des 2 cycles de chimiothérapie concomitante (J29 et J50 pour le bras A, J29 et J57 pour le bras B) :

- Examen clinique complet avec en particulier poids, PS (ECOG), symptômes dus à la maladie.
- Bilan biologique (NFS plaquettes, ionogramme sanguin + calcémie et magnésémie, créatininémie avec calcul de la clairance, bilan hépatique).
- Radiographie thoracique.
- Appréciation des toxicités selon les critères NCI-CTCAE (cf annexe 7) qui devront être renseignées dans les cahiers de protocole et télétransmises. Un suivi des toxicités cutanées sera aussi effectué.
- Adaptation des posologies en fonction des toxicités (cf. chapitre 10)

Au J8 de chaque cycle de chimiothérapie concomitante (vinorelbine dans le bras A, cisplatine dans le bras B) :

- Examen clinique complet avec en particulier poids, PS (ECOG), symptômes dus à la maladie.
- Bilan biologique (NFS plaquettes, ionogramme sanguin calcémie et magnésémie, créatininémie avec calcul de la clairance, bilan hépatique avec dosage de la bilirubine).
- Appréciation des toxicités selon les critères NCI-CTCAE (cf. annexe 7) qui devront être renseignées dans les cahiers de protocole et télétransmises. Un suivi des toxicités cutanées sera aussi effectué.
- Adaptation des posologies en fonction des toxicités (cf. chapitre 10)

Avant chaque injection de cetuximab :

- Examen clinique complet avec en particulier poids, PS (ECOG), symptômes dus à la maladie.
- Bilan biologique (NFS plaquettes, ionogramme sanguin calcémie et magnésémie, créatininémie avec calcul de la clairance, bilan hépatique avec dosage de la bilirubine).
- Appréciation des toxicités selon les critères NCI-CTCAE (cf. Annexe 7) qui devront être renseignées dans les cahiers de protocole, et télétransmises de manière hebdomadaire. Un suivi des toxicités cutanées sera aussi effectué.
- Adaptation des posologies en fonction des toxicités (cf. chapitre 10).

Durant l'ensemble du traitement concomitant :

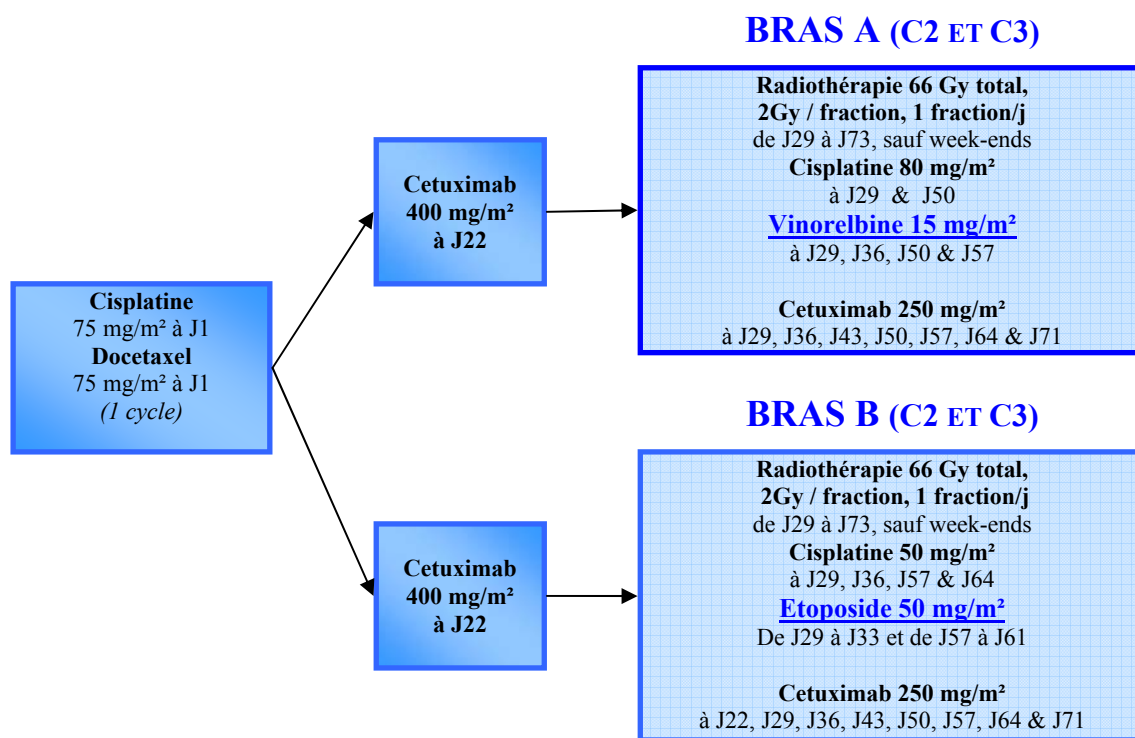
- Les durées d'hospitalisations non programmées et leur cause seront systématiquement notées dans le cahier d'observation. En cas de survenue d'un événement indésirable grave défini dans le paragraphe 14, chaque investigateur devra prévenir le promoteur dans les 24 heures par fax, confirmé par courrier dans les quatre semaines. Le promoteur réalisera la déclaration à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

A la fin du traitement concomitant (lors de la dernière injection de cetuximab à J71 (EVA 1) :

- Examen clinique complet avec en particulier poids, PS (ECOG), symptômes dus à la maladie.
- Bilan biologique (NFS plaquettes, ionogramme sanguin calcémie et magnésémie, créatininémie avec calcul de la clairance, bilan hépatique).
- Radiographie thoracique
- Appréciation des TNHNV (EVA 1) selon les critères NCI-CTCAE (cf. annexe 7). Un suivi des toxicités cutanées sera aussi effectué.

Ces TNHNV devront être renseignées dans les cahiers de protocole et télétransmises tout au long du traitement concomitant de manière hebdomadaire sur la base de données de l'essai

8. LES TRAITEMENTS



<u>CHIMIOThERAPIE D'INDUCTION (C1)</u>	<u>BRAS A : CHIMIO-RADIOThERAPIE (C2 ET C3)</u>	<u>BRAS B : CHIMIO-RADIOThERAPIE (C2 ET C3)</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin 75 mg/m² J1 • Docetaxel (Taxotere®) 75 mg/m² J1 	<ul style="list-style-type: none"> • Vinorelbine (Navelbine®) 15 mg/m² J29, J36 et J50, J57. (2 cycles) • Cisplatin 80 mg/m² J29, J50+ (2 cycles) • Cetuximab 400 mg à J22 puis 250 mg/m² à J29, J36, J43, J50, J57, J64, et J71.. • J29- J73 : Radiothérapie thoracique 66 Gy, 6 semaines et demi en 33 fractions (2 Gy/jour, 5 jours par semaine). 	<ul style="list-style-type: none"> • Etoposide (VP16®) 50 mg/m² J29 à J33 et J57- J61 (2 cycles). • Cisplatin 50 mg/m² à J29, J36, J57, J64 d

Le schéma récapitulatif est disponible en Annexe 1

8.1. La chimiothérapie d'induction par cisplatine-docetaxel :

Le cisplatine et le docetaxel ont l'autorisation de mise sur le marché dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules, en France. Le résumé des caractéristiques de ces produits est disponible en Annexe 16.

La chimiothérapie comporte un cycle de chimiothérapie par cisplatine et docetaxel réalisé au J1 du traitement et après inclusion du patient dans l'essai :

- cisplatine 75 mg/m² en 2 à 3 heures dans 500 ml de NaCl 0,9% encadré d'une hydratation correspondant aux habitudes du centre au J1 du cycle.
- docetaxel (Taxotere[®]) 75 mg/m² en 1 heure dans 250 ml NaCl 0,9% à J1 du cycle
- Prémédication : prednisolone (Solupred[®]) 40 mg par prise per os la veille au soir, le matin et le soir et le lendemain matin du jour de la perfusion de docetaxel, soit 4 prises en tout (Solupred[®] ou équivalent cortisonique : prednisone, méthyl prednisolone, dexaméthasone).

8.2. Le traitement par cetuximab :

Il sera réalisé à **J22 (possible jusqu'à J24)** à la dose d'induction de **400 mg/m²** et après randomisation du patient dans l'essai, puis une fois par semaine durant la radiochimiothérapie concomitante soit aux J29, J36, J43, J50, J57, J64 et J71 à la dose d'entretien de **250 mg/m²**.

Les données médicamenteuses et concernant le conditionnement l'étiquetage et le stockage du cetuximab sont disponibles en annexe 11. Les modifications des modalités de traitement par cetuximab en fonction de la toxicité seront données au paragraphe 10.

Posologies et modalités d'administration :

Les modalités d'administration du cetuximab seront les suivantes :

- La dose initiale totale (première perfusion) est de **400 mg/m² (= 80 ml/m² de solution prête à l'emploi)** à administrer sur une durée de **120 minutes**.

Avant la première perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique et un corticoïde afin de réduire les risques de réaction allergique ou d'hypersensibilité (cf. annexe 12).

La vitesse maximale de perfusion ne doit pas dépasser 10 mg/min, correspondant à 2 ml/min de la solution prête à l'emploi. La ligne de perfusion doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium (NaCl) stérile à 0,9 % pour préparation injectable à la fin de la perfusion.

Le cetuximab ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicinaux administrés par voie intraveineuse étant donné qu'aucune donnée de compatibilité n'est disponible.

La dose hebdomadaire (toutes les perfusions ultérieures) est de **250 mg/m² (= 50 ml/m² de solution prête à l'emploi)**.

Comme précédemment, les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique et un corticoïde afin de réduire les risques de réaction allergique ou d'hypersensibilité (cf. annexe 12).

La perfusion de cetuximab est réalisée sur une durée de 60 minutes et la vitesse maximale de perfusion ne doit pas dépasser 10 mg/min, correspondant à 2 ml/min de la solution prête à

l'emploi. La ligne de perfusion doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium stérile à 0,9 % pour préparation injectable à la fin de la perfusion.

Si le patient doit recevoir une chimiothérapie le même jour, cette chimiothérapie doit être administrée après la période d'observation d'une heure suivant la perfusion de cetuximab.

Les perfusions de cetuximab doivent être programmées tous les 7 jours, si possible le même jour de la semaine, et ne doivent pas être décalées de plus de 3 jours.

Une surveillance étroite du patient (incluant les signes vitaux) est nécessaire pendant la perfusion et jusqu'à une heure après la fin de la perfusion afin d'observer la survenue potentielle d'événements indésirables (en particulier réaction de type allergie ou hypersensibilité). Un suivi des toxicités cutanées sera aussi effectué.

Un médecin doit être présent pendant toute la durée de la perfusion et jusqu'à une heure après la fin de la perfusion.

8.3. La radiothérapie :

Elle débutera au J29 de l'essai après vérification que les critères d'inclusions dosimétriques sont compatibles avec la réalisation d'une irradiation à visée curative à une dose de 66 Gy, et avec $V20 \leq 35\%$ et une DMP < 20 Gy.

8.3.1. Volumes traités

Le bénéfice thérapeutique de l'irradiation d'un large volume, incluant une irradiation ganglionnaire prophylactique, n'a jamais été démontré dans un essai prospectif. De plus le risque de complication notamment pulmonaire, cardiaque ou œsophagien, augmente avec le volume de tissu sain irradié (30) Enfin, un certain nombre d'études plaide en faveur d'une réduction des volumes d'irradiation en montrant le maintien du contrôle local et une réduction du risque de complication (31, 32).

Dans ces conditions, le volume traité comportera uniquement la tumeur macroscopique et les aires ganglionnaires macroscopiquement envahies.

- Le volume cible macroscopique unique (GTV = gross target volume) comprendra la tumeur et les aires ganglionnaires envahies (> 1 cm sur le scanner ou fixant à la TEP ou confirmé par médiastinoscopie).

L'irradiation du creux sus-claviculaire homolatéral est autorisée uniquement en cas d'atteinte ganglionnaire médiastinale haute (ganglions N° 1 et 2 de la classification de Mountain), ou si la bonne couverture du GTV le nécessite (par exemple dans les tumeurs de l'apex).

L'irradiation du hile homolatéral est fortement recommandée.

L'irradiation du hile controlatéral et du creux sus-claviculaire controlatéral n'est pas autorisée.

- Le volume cible clinique (CTV = clinical target volume) est obtenu en ajoutant une marge de 10 mm autour du GTV pour tenir compte de l'extension infra-clinique de la maladie.

$$\text{CTV} = \text{GTV} + 10 \text{ mm}$$

- Le volume cible planifié (PTV = planning target volume) correspond au CTV plus une marge permettant de délivrer effectivement la dose prescrite au GTV. Cette marge tient compte des mouvements du patient, de la mobilité des organes (respiration) et des incertitudes de repositionnement. Elle peut varier selon la localisation de la tumeur :

$$\text{PTV} = \text{CTV} + 5 \text{ à } 10 \text{ mm}$$

$$\text{Soit au total PTV} = \text{GTV} + 15 \text{ à } 20 \text{ mm}$$

- Une adaptation des marges est prévue en fonction de histogrammes dose-volume pulmonaires (cf 8.3.3)

8.3.2. Acquisition des données anatomiques

Un **scanner de centrage/dosimétrie** sera systématiquement réalisé en position de traitement, avec repérage laser et utilisation de moyens de contention si possible personnalisés. Selon les habitudes de chaque centre, un PET-scanner de fusion peut également être utilisé. Le patient sera en décubitus dorsal, éventuellement avec les bras au-dessus de la tête.

Une **injection de produit de contraste est fortement recommandée** afin de définir au mieux les différentes structures médiastinales ; si cela n'est pas possible le radiothérapeute s'aidera du scanner diagnostique injecté. **Les coupes seront jointives et d'au maximum 5 mm** d'épaisseur (45) afin de pouvoir calculer les histogrammes dose-volume des différents organes critiques. Les premières et dernières coupes doivent déborder largement des bords supérieurs et inférieurs des deux poumons.

8.3.3. Préparation du plan de traitement, dosimétrie

Les volumes d'irradiation seront définis avant traitement selon les principes énoncés au chapitre Volumes Traités grâce au scanner diagnostique initial et au scanner de centrage.

La radiothérapie sera conformationnelle. La dosimétrie sera obligatoirement tridimensionnelle avec correction d'hétérogénéité (33) et calcul des histogrammes dose-volume (PTV, poumons, moelle, œsophage, cœur si nécessaire).

Il est rappelé que pour les HDV poumon, il n'est pas autorisé de calculer les HDV séparément pour chaque poumon, il faut considérer les 2 poumons comme un seul organe et retrancher le PTV du volume pulmonaire total :

$$\text{Volume pulmonaire} = (\text{volume poumon droit} + \text{volume poumon gauche}) - \text{PTV}$$

- Dose, énergie, fractionnement

La dose d'irradiation est prescrite au point ICRU avec correction d'hétérogénéité selon les recommandations de l'ICRU 50 (34). Idéalement, la distribution de dose doit être telle que le PTV reçoive au moins de 95% et au plus 107% de la dose prescrite.

La dose totale est de **66 Gy en 33 fractions de 2 Gy**, en étalement classique (5 séances par semaine).

Si les histogrammes dose-volume montrent un pourcentage de volume pulmonaire irradié à 20 Gy et 30 Gy trop important, une réduction des marges à 10 mm au total pour passer du GTV au PTV est autorisée.
Si le pourcentage de volume pulmonaire irradié reste trop élevé, le patient ne pourra pas être inclus dans l'essai.

Tous les champs seront traités tous les jours. La radiothérapie est délivrée par un accélérateur linéaire de particules produisant des **photons de 6 à 10 MV** (35). Des électrons d'énergie appropriée (et vérifiée lors de la dosimétrie) peuvent être utilisés pour les creux sus-claviculaires.

- Champs d'irradiation

Les différents champs d'irradiation ne sont pas imposés. La balistique sera choisie afin de satisfaire aux exigences de distribution de dose dans le PTV et afin de minimiser l'exposition des tissus sains. **Néanmoins, il est fortement recommandé d'utiliser un minimum de 5 faisceaux.** Dans tous les cas les protections seront réalisées de manière individualisée (caches focalisés ou collimateur multi-lames) à partir du « Beam's Eye View ».

- Contraintes de dose

Elles nécessitent le contournage des organes considérés pour la réalisation des HDV : tumeur, poumons, moelle épinière, œsophage et cœur.

- PTV : au moins 95% et au plus 107% de la dose prescrite (45).
- Moelle épinière : dose maximale de 44 Gy dans la plus grande longueur traitée et dose maximale en 1 point de 46 Gy.
- Cœur : doses maximales de 40 Gy sur tout le cœur et 60 Gy sur 1/3 du cœur (30,36).
- Œsophage : recueil de la dose maximale en un point et de la longueur recevant ≥ 60 Gy (37,38).
- Poumons : $V_{20Gy} \leq 35\%$, (39-45) et DMP (dose pulmonaire moyenne) ≤ 20 Gy (39,46). Recueil du V_{30} .

Si l'un de ces critères ne peut pas être respecté, la décision de mise en route du traitement sera prise en accord avec le coordonnateur radiothérapeute du protocole (Dr I. Martel-Lafay).

8.3.4. Simulation et positionnement du patient

Au simulateur le patient sera replacé dans la même position qu'au scanner c'est à dire en décubitus dorsal, bras le long du corps ou au dessus de la tête, menton relevé, de manière à dégager l'œsophage cervical. Tous les champs planifiés à la console de dosimétrie, en simulation virtuelle, seront vérifiés en scopie au simulateur ou directement sous l'appareil lors d'une première séance, de manière à s'assurer que les mouvements de la tumeur avec la respiration se font dans les limites des volumes définis. Enfin des clichés de centrage ou des gammagraphies seront réalisés, sur lesquels seront matérialisés les contours des champs complexes traités définis par des caches ou un collimateur multi-lames.

8.3.5. Surveillance en cours de radiothérapie et traitements associés

La mise en place sera vérifiée par une gammagraphie ou imagerie portale hebdomadaire (selon les habitudes du centre).

La surveillance, hebdomadaire, sera clinique et biologique avec un hémogramme et un bilan biologique complet. La toxicité clinique sera définie de manière hebdomadaire selon les critères du NCI-CTCAE. En cas d'œsophagite, un traitement médical devra être mis en route dès l'apparition d'une œsophagite de grade 1 (le traitement médical est décrit dans le paragraphe 8.6).

8.3.6. Critères d'arrêt de la radiothérapie

Ils sont décrits en détails au paragraphe 10.5.

Une interruption supérieure à 15 jours entraînera la sortie de l'essai. Le traitement sera également interrompu en cas de progression en dehors du champ d'irradiation.

8.3.7. Contrôle de qualité

Un comité de revue des techniques d'irradiation sera mis en place afin de vérifier la qualité et l'homogénéité des traitements puisqu'il s'agit d'une étude multicentrique. Celle-ci portera sur tous les dossiers randomisés (clichés de centrage, feuille de traitement, dosimétrie, volumes irradiés) et aura lieu à chaque réunion des investigateurs du GFPC, 2 à 3 fois par an. Une revue des toxicités sera également réalisée.

La participation à cet essai conduit à accepter les règles du contrôle de qualité, et constitue un engagement à fournir tous les documents nécessaires (originaux ou copies) pour la revue des dossiers
--

8.4. Les chimiothérapies concomitantes :

La chimiothérapie concomitante comportera une association de cisplatine-vinorelbine (Bras A) et de cisplatine-étoposide (bras B).

Le schéma récapitulatif est disponible en Annexe 2

Le cisplatine, l'étoposide et la vinorelbine ont l'autorisation de mise sur le marché dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules, en France. Le résumé des caractéristiques des produits est disponible en Annexe 16.

8.4.1. L'association concomitante cisplatine-vinorelbine (Bras A) :

Elle comporte deux cycles de chimiothérapie par cisplatine et vinorelbine, le premier cycle étant débuté le premier jour de la radiothérapie :

- Cisplatine 80 mg/m² en 2 à 3 heures dans 500 ml de NaCl 0,9% encadré d'une hydratation correspondant aux habitudes du centre au J1 de chaque cycle (J1, J22).
- Vinorelbine (Navelbine[®]) 15 mg/m² dans 125 ml NaCl 0,9% en 20 minutes après une prémédication antiémétique systématique à J1 et J8 de chacun des deux cycles réalisés pendant la radiothérapie.

En cas d'association concomitante de cetuximab, la chimiothérapie doit être réalisée après une période d'observation d'une heure suivant la perfusion de cetuximab.

8.4.2. L'association concomitante cisplatine-étoposide (Bras B) :

Elle comporte deux cycles de chimiothérapie par cisplatine et etoposide, le premier cycle étant débuté le premier jour de la radiothérapie :

- Cisplatine 50 mg/m² en 2 à 3 heures dans 500 ml de NaCl 0,9% encadré d'une hydratation correspondant aux habitudes du centre au J1 et J8 de chaque cycle : J1, J8 pour le cycle 1 et J29, J36 pour le cycle 2.
- Etoposide 50 mg/m² en 2 heures dans 500 ml SG5% du J1 au J5 de chaque cycle, soit de J1 à J5 (cycle 1) et de J29 à J33 (cycle 2)

En cas d'association concomitante de cetuximab, la chimiothérapie doit être réalisée après une période d'observation d'une heure suivant la perfusion de cetuximab.

8.5 Traitements concomitants et soins de support :

- **Anticancéreux :**

Aucun autre traitement anticancéreux n'est autorisé pendant la période de l'étude s'il est susceptible d'interférer avec l'objectif principal de l'étude.

- **Antiémétiques :**

Ils seront systématiquement associés à chaque injection de chimiothérapie selon les habitudes du centre. Il est recommandé d'utiliser des sétrons, associés à des corticoïdes et éventuellement à l'aprépitant (EMEND®) lors de chaque injection de cisplatine.

- **Facteurs de croissance :**

Compte tenu des adaptations de doses prévues, l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques n'est pas recommandée à titre préventif. Leur utilisation à titre curatif reste toutefois possible. L'utilisation des erythropoïétines durant le traitement n'est pas autorisée. En cas de nécessité, des transfusions sanguines pourront par contre être réalisées.

- **Traitement de l'oesophagite:**

Le traitement de l'oesophagite radique comportera, dès les symptômes de grade 1, des corticoïdes en cure de 8 jours (1 mg/kg/j pendant 4 jours puis diminution sur les 4 jours restants) reconvertible en fonction de l'évolution, associés à un inhibiteur de la pompe à protons et des anti-acides pendant la même durée. En cas de mycose cliniquement évidente ou de suspicion de mycose vérifiée par des prélèvements, un traitement anti-mycotique spécifique devra être prescrit. Des antalgiques de palier 2 ou de palier 3 devront être prescrits en cas d'oesophagite grade 2-3.

- **Toxicité cutanée :**

La prise en charge des toxicités cutanées spécifiques du cetuximab est abordée dans le chapitre 10.1.

9. BALANCE BENEFICES/RISQUES DE L'ESSAI

Dans les modèles pré-cliniques, il existe une synergie d'action démontrée entre le cetuximab, la chimiothérapie et la radiothérapie, lorsque ces armes thérapeutiques sont utilisées de façon concomitante et dans des modèles tumoraux surexprimant EGFR. Chez l'homme, cette synergie d'action avec la radiothérapie a été démontrée dans le modèle des tumeurs ORL. Elle vient d'être démontrée pour l'association cisplatine-vinorelbine-cetuximab dans le CBNPC en première ligne métastatique (17). Il existe donc un rationnel pré-clinique et clinique, pour penser que les patients présentant un cancer bronchique primitif localement avancé au thorax et redevable d'une radio-chimiothérapie concomitante pourrait bénéficier de l'adjonction de cetuximab à ce traitement concomitant, en terme de contrôle local et de survie.

On ne dispose pour l'instant que de peu de données cliniques concernant l'association concomitante radiothérapie-chimiothérapie-cetuximab chez les patients présentant un cancer bronchique primitif localement avancé au thorax, puisque à ce jour seuls les résultats d'une étude de phase II (17) sont disponibles. Par ailleurs, le cetuximab possède des toxicités qui lui sont propres et est susceptible de majorer les toxicités des thérapeutiques associées. Dans ces conditions, il paraît nécessaire de réaliser cette étude de phase II randomisée, afin de sélectionner le meilleur bras de traitement en termes de faisabilité et de compliance. Il est également nécessaire de prendre une série de mesures afin de minimiser le risque toxique. Ces mesures sont les suivantes :

- La sélection de la population de l'étude a été minutieuse, en particulier des critères dosimétriques précis ont été mis en place, afin de minimiser les risques liés à la taille des champs d'irradiation (cf. chapitre 8.3).
- Des paliers de réduction de doses, d'arrêt temporaire ou définitif pour la chimiothérapie délivrée de manière concomitante à la radiothérapie sont clairement définis dans le protocole (cf. chapitre 10).
- Des paliers de réduction de doses, d'arrêt temporaire ou définitif pour le cetuximab délivré de manière concomitante à la radiothérapie sont clairement définis dans le protocole (cf. chapitre 10).
- Des critères d'arrêt temporaire ou définitif de la radiothérapie sont clairement définis dans le protocole (cf. chapitre 10).
- Des critères d'arrêt prématuré d'un ou des deux bras de l'essai sont clairement définis dans le protocole (cf. chapitre 11).
- Un comité indépendant de surveillance de l'essai a été constitué (cf. Annexe 15). Ce comité pourra décider l'arrêt d'un des deux bras de l'essai si les critères définis au chapitre 11 ont été atteints.

10. ADAPTATION DES POSOLOGIES EN FONCTION DE LA TOXICITE

10.1. Modifications des doses de cetuximab en fonction de ses toxicités spécifiques :

Réactions allergiques/hypersensibilité :

Avant chaque injection de cetuximab les patients devront avoir reçu une prémédication (cf. annexe 12).

Si cette prémédication n'a pas été effectuée, l'injection prévue ne sera pas réalisée, et repoussée de 24 heures après réalisation de la prémédication adéquate.

En cas de réaction allergique ou d'hypersensibilité, l'investigateur doit prendre en charge le patient en fonction des derniers traitements disponibles.

Les recommandations concernant les modifications de traitement par cetuximab en cas de réactions allergiques, basées sur l'expérience acquise en Recherche et Développement et codifiées selon les critères du NCI-CTCAE sont résumées dans le tableau suivant.

Modifications des modalités de traitement par cetuximab en fonction des réactions allergiques /hypersensibilité selon les critères du NCI-CTCAE (Version 3.0)

Grade NCI -CTCAE Réaction allergique/hypersensibilité	Traitement
Grade 1 Éruption ou rougeur transitoire ; fièvre liée au produit < 38°C	Réduire le débit de la perfusion du cetuximab de 50 % (sans dépasser 240 minutes) et suivre attentivement l'évolution.
Grade 2 Éruption ; rougeur ; urticaire ; dyspnée ; fièvre liée au produit ≥ 38°C	Arrêt de la perfusion de cetuximab. Traitement par bronchodilatateurs, oxygène, etc. en fonction de l'état clinique. Si retour à la normale ou diminution à grade 1, poursuivre la perfusion à 50 % de la vitesse initiale en surveillant attentivement le patient.
Grade 3 ou grade 4 Bronchospasme symptomatique, avec ou sans urticaire ; traitement parentéral ; œdème/angioedème lié à l'allergie ; hypotension. Anaphylaxie	Arrêt immédiat de la perfusion de cetuximab. Traitement par épinéphrine, bronchodilatateurs, anti-histaminiques, glucocorticoïdes, vasopresseurs, oxygène, etc. en fonction de l'état clinique. Arrêt immédiat du traitement par cetuximab sans retraitement ultérieur.

Reprise du traitement après réactions allergiques /hypersensibilité

Une fois que la vitesse de perfusion du cetuximab a été diminuée pour toxicité de type allergie ou hypersensibilité, cette vitesse sera maintenue pour les administrations ultérieures. Si un second épisode d'allergie ou hypersensibilité survient alors que le débit de perfusion est déjà ralenti, les perfusions de cetuximab devront être définitivement arrêtées. Si un grade 3/4

d'allergie ou d'hypersensibilité est notifié, le traitement par cetuximab devra être définitivement arrêté quel que soit le moment de survenue au cours de l'étude.

Toxicité cutanée

Il est recommandé d'avoir recours à une consultation dermatologique spécialisée dès la survenue d'une toxicité cutanée de grade ≥ 2 dans le cadre de cet essai.

- **Grade 1 ou 2** : un traitement local de type anti-acnéique ou anti-rosacé (par exemple peroxyde de benzoyle, érythromycine) ou par antibiothérapie systémique (type tétracycline comme doxycycline 100 mg/jour) peut être envisagé.
- **Grade ≥ 3** : le traitement par cetuximab peut être retardé jusqu'à 14 jours (deux perfusions consécutives) sans changement de posologie. Un avis dermatologique est requis. En cas de prurit, un traitement oral par antihistaminique est conseillé. En cas de sécheresse cutanée, l'utilisation de crèmes émoullientes est bénéfique. Des fissures cutanées peuvent survenir en cas de sécheresse. Elles peuvent être traitées par des pansements. Lorsque le grade de toxicité diminue à un grade 2 ou moins, le traitement par cetuximab peut être repris. Devant la **survenue d'un second ou troisième épisode de toxicité de grade 3**, le traitement par cetuximab peut être à nouveau décalé pendant une période maximale de 2 semaines consécutives avec réduction concomitante de la posologie respectivement à 200 mg/m², puis 150 mg/m². Une fois que la posologie de cetuximab a été réduite, elle sera conservée pour les perfusions ultérieures. Le traitement par cetuximab doit être arrêté définitivement dans les cas où plus de 2 perfusions consécutives n'ont pas été administrées ou si un quatrième épisode de grade 3 survient malgré les réductions de posologie du cetuximab (voir figure page 49). Cependant, le cetuximab peut être arrêté immédiatement et de façon définitive sur seule décision de l'investigateur, dans la mesure où il considère que cela est nécessaire pour le patient. L'administration du cetuximab reste inchangée dans le cas où les toxicités sont corrélées à la chimiothérapie. En cas de report d'administration de chimiothérapie, le patient doit continuer à recevoir le cetuximab comme prévu dans le protocole. Les modalités d'adaptation des doses du cetuximab dans le cas de la survenue d'une toxicité cutanée de grade 3 sont résumées dans la figure page 49.
- **Cas particulier de la toxicité cutanée située dans les champs d'irradiation** : des recommandations spécifiques concernant la prise en charge de la toxicité cutanée survenant dans le champ d'irradiation viennent d'être publiées (47). Un tableau récapitulatif de ces recommandations est disponible en Annexe 17.

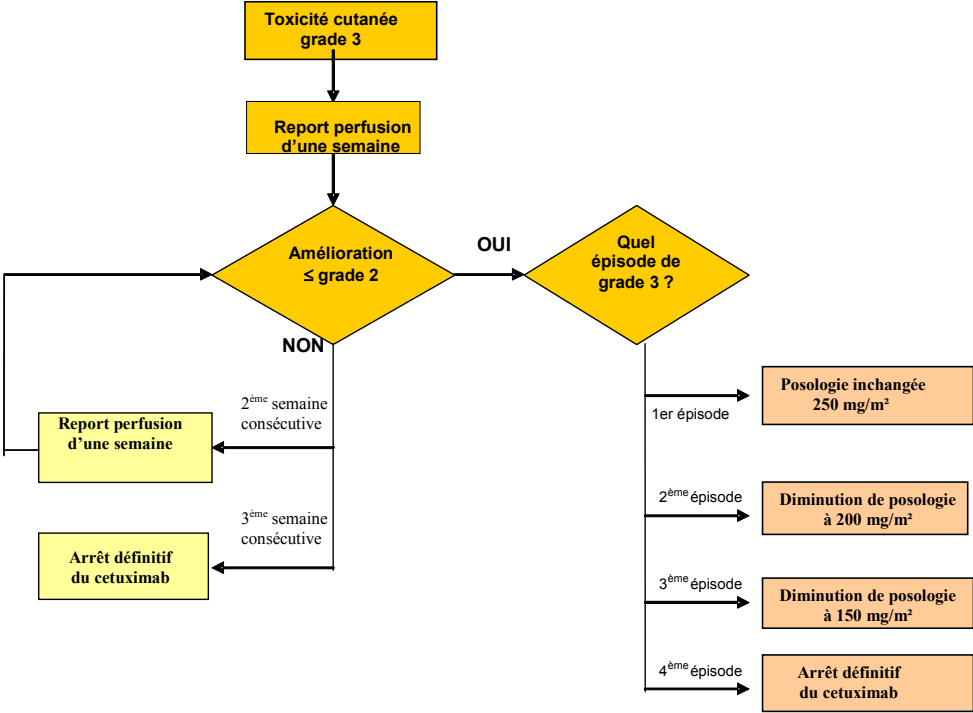
Arrêt ou interruption du traitement par cetuximab

Après l'interruption, le patient peut reprendre le traitement par cetuximab à la posologie de 250 mg/m² ou à la dernière dose administrée avant l'interruption du traitement si des réductions de doses avaient déjà été envisagées. La dose initiale utilisée lors de la première injection (400 mg/m²) n'est jamais répétée. Si le traitement doit être interrompu plus de 14 jours, le traitement est alors définitivement arrêté. En cas de report d'administration du cetuximab, la chimiothérapie concomitante peut être poursuivie selon les modalités décrites dans le protocole.

Toxicité unguéale

A partir d'une toxicité unguéale de grade ≥ 2 (chute partielle ou complète de l'ongle) suivre le même arbre décisionnel que pour la toxicité cutanée de grade ≥ 3 .

Adaptation des doses du cetuximab dans le cas de la survenue d'une toxicité cutanée de grade 3.



10.2. Modifications des modalités du traitement concomitant (chimiothérapie et cetuximab) en fonction de la toxicité hématologique : Bras A (cisplatine-vinorelbine concomitant) :

L'évaluation de la toxicité hématologique se fera selon les critères du NCI-CTCAE (version 3, cf. annexe 7).

Pour les J29 et J50, l'adaptation des doses se réalisera selon les tableaux suivants :

Polynucléaires neutrophiles (giga/l)	Vinorelbine (% dose)	cisplatine (% dose)	cetuximab (% dose)
> 1500	100	100	100
Entre 1000 et 1500	50	100	100
Entre 500 et 999	0*	0*	0*
< 500	0*	0*	0*

Neutropénie fébrile pendant l'intercure	50	75	100
---	----	----	-----

**Report de 8 jours : en l'absence de récupération hématologique après deux reports (polynucléaires Neutrophiles < 1 000, plaquettes < 75 000), la chimiothérapie concomitante ne sera pas reprise. En revanche la radiothérapie pourra être poursuivie. Le cetuximab pourra être poursuivi selon les conditions définies ci-dessous.*

Plaquettes (giga/l)	vinorelbine (% dose)	cisplatine (% dose)	cetuximab (% dose)
> 100 000	100	100	100
Entre 75 000 et 100 000	50	100	100
Entre 50 000 et 74 999	0*	0*	100
< 50 000	0*	0*	0*

Pour les J36 et J57, l'adaptation des doses se réalisera selon les tableaux suivants :

Polynucléaires neutrophiles (giga/l)	vinorelbine (% dose)	cetuximab (% dose)
> 1500	100	100
Entre 1000 et 1500	50	100
Entre 500 et 999	0*	0*
< 500	0*	0*

** injection annulée et non reportée.*

Plaquettes (giga/l)	vinorelbine (% dose)	cetuximab (% dose)
> 100 000	100	100
Entre 75 000 et 100 000	50	100
Entre 50 000 et 74 999	0*	100
< 50 000	0*	0*

Pour les J43, J64 et J71, l'adaptation des doses se réalisera selon les tableaux suivants :

Polynucléaires neutrophiles (giga/l)	cetuximab (% dose)
> 1500	100
Entre 1000 et 1500	100
Entre 500 et 999	0*
< 500	0*

* injection annulée et non reportée.

Plaquettes (giga/l)	cetuximab (% dose)
> 100 000	100
Entre 75 000 et 100 000	100
Entre 50 000 et 74 999	100
< 50 000	0*

Dans tous les cas, lorsque une injection de cetuximab sera annulée, elle ne sera pas reportée et l'injection ultérieure réalisée à la dose précédente et au débit précédent.

10.3. Modifications des modalités du traitement concomitant (chimiothérapie et cetuximab) en fonction de la toxicité hématologique : Bras B (cisplatine-etoposide concomitant) :

L'évaluation de la toxicité hématologique se fera selon les critères du NCI-CTCAE (version 3, cf. annexe 7)

Pour les J29, J57, l'adaptation des doses se réalisera selon les tableaux suivants :

Polynucléaires neutrophiles (giga/l)	étoposide (% dose)	cisplatine (% dose)	cetuximab (% dose)
> 1500	100	100	100
Entre 1000 et 1500	50	100	100
Entre 500 et 999	0*	0*	0*
< 500	0*	0*	0*

Neutropénie fébrile pendant l'intercure	50	75	100
---	----	----	-----

**Report de 8 jours : en l'absence de récupération hématologique après deux reports, (Polynucléaires Neutrophiles < 1 000, plaquettes < 75 000), la chimiothérapie concomitante ne sera pas reprise. En revanche la radiothérapie pourra être poursuivie. Le cetuximab pourra être poursuivi selon les conditions définies ci-dessous.*

Plaquettes (giga/l)	étoposide (% dose)	cisplatine (% dose)	cetuximab (% dose)
> 100 000	100	100	100
Entre 75 000 et 100 000	50	100	100
Entre 50 000 et 74 999	0*	0*	100
< 50 000	0*	0*	0*

Pour les J 36 et J 64 l'adaptation des doses se réalisera selon les tableaux suivants :

Polynucléaires neutrophiles (giga/l)	cisplatine (% dose)	cetuximab (% dose)
> 1500	100	100
Entre 1000 et 1500	100	100
Entre 500 et 999	0*	0*
< 500	0*	0*

**Injection annulée et non reportée.*

Plaquettes (giga/l)	cisplatine (% dose)	cetuximab (% dose)
> 100 000	100	100
Entre 75 000 et 100 000	100	100
Entre 50 000 et 74 999	0*	100
< 50 000	0*	0*

Pour les J 43, J 50 et J 71 l'adaptation des doses se réalisera selon le tableau suivant :

Polynucléaires neutrophiles (giga/l)	cetuximab (% dose)
> 1500	100
Entre 1000 et 1500	100
Entre 500 et 999	0*
< 500	0*

**Injection annulée et non reportée.*

Plaquettes (giga/l)	cetuximab (% dose)
> 100 000	100
Entre 75 000 et 100 000	100
Entre 50 000 et 74 999	100
< 50 000	0*

Dans tous les cas, lorsque une injection de cetuximab sera annulée, elle ne sera pas reportée et l'injection ultérieure réalisée à la dose précédente et au débit précédent.

10.4. Modifications des modalités du traitement concomitant (chimiothérapie et cetuximab) en fonction de la toxicité non hématologique : Bras A et B :

L'évaluation de la toxicité non hématologique se fera selon critères du NCI-CTCAE (version 3, cf. annexe 7)

Toxicité neurologique :

Symptômes	Grade	vinorelbine (% dose)	cisplatine (% dose)	étoposide (% dose)	cetuximab (% dose)
Absence d'anomalie	0	100	100	100	100
Diminution ROT Paresthésies Constipation	1	100	100	100	100
Faiblesse musculaire et dysesthésies sans conséquences fonctionnelles.	2	50	75	100	100
Faiblesse musculaire avec diminution de la dextérité manuelle	3	0*	0*	0*	100
Iléus paralytique Paraplégie	4	0*	0*	0*	0*

- la reprise du traitement aux doses définies dans le tableau ci-dessus ne sera possible qu'a la résolution de la symptomatologie au grade adéquat (grade 3 pour Cetuximab, grade 2 pour la chimiothérapie). Dans tous les cas, les traitements non réalisés ne seront pas reportés.

Toxicité rénale :

clairance de la créatinine (ml/mn)	cisplatine (% dose)	étoposide (% dose)	vinorelbine (% dose)	cetuximab (% dose)
clairance \geq 60 (niveau 1)	100	100	100	100
60 > clairance \geq 45 (niveau 2)	50	50	100	100
45 > clairance \geq 30 (niveau 3)	0*	0*	100	100
clairance < 30 (niveau 4)	0*	0*	0*	0*

- la reprise du traitement aux doses définies dans le tableau ci-dessus ne sera possible qu'a la résolution de la symptomatologie au niveau adéquat. Dans tous les cas, les traitements non réalisés ne seront pas reportés.

Toxicité hépatique :

Bilirubinémie (µmol/l)	cisplatine (% dose)	étoposide (% dose)	vinorelbine (% dose)	cetuximab (% dose)
< 1,5 x LNS	100	100	100	100
≥1,5 x LNS et <3 x LNS (grade 2)	50	50	0	100
> 3 x LNS (grade 3)	0*	0*	0*	0*

LNS = Limite supérieure de la normale

** la reprise du traitement aux doses définies dans le tableau ci-dessus ne sera possible qu'a la résolution de la symptomatologie au niveau adéquat. Dans tous les cas, les traitements non réalisés ne seront pas reportés.*

Autres toxicités non hématologique

Ce chapitre concerne en particulier l'**asthénie** et la **fièvre**, mais est susceptible d'intéresser toutes les toxicités non hématologiques, hormis l'atteinte cutanée (voir 10.1), les réactions d'hypersensibilité (voir 10.1), l'anorexie et les infections virales. Pour les toxicités non hématologiques situées dans les champs d'irradiation voir section 10.5.

Toxicité non hématologique	cisplatine (% dose)	étoposide (% dose)	vinorelbine (% dose)	cetuximab (% dose)	radiothérapie (% dose)
Grade ≤ 2	100	100	100	100	100
Grade 3	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2	Poursuite radiothérapie
Grade 4	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2

Cas particuliers des Infections

En cas d'évènement infectieux d'origine bactérienne documenté, nécessitant une antibiothérapie par voie parentérale (grade 3 NCI-CTC, cf. annexe 7) et sans neutropénie fébrile, l'ensemble du traitement concomitant sera suspendu jusqu'à résolution complète de l'épisode. La radiothérapie sera reprise dès la résolution de l'épisode. Le J1 (J29, J50 bras A; J29, J57 bras B) des chimiothérapies pourra être reporté au maximum de 8 jours. Les J8 des chimiothérapies ne seront pas réalisés et non reportés. Les injections de cetuximab non réalisées ne seront pas reportées. Les injections ultérieures de cetuximab seront reprises et réalisées à la dose précédente et au débit précédent l'évènement intercurrent.

10.5. Modifications des modalités du traitement concomitant (chimiothérapie + cetuximab et radiothérapie) en fonction de la toxicité non hématologique située dans le champ d'irradiation : Bras A et B :

L'évaluation de la toxicité non hématologique située dans les champs d'irradiation se fera selon critères du NCI-CTCAE (cf. annexe 7)

Toxicité oesophagienne et muqueuse (oesophagite/mucite)

Grade	vinorelbine (% dose)	cisplatine (% dose)	etoposide (% dose)	cetuximab (% dose)	radiothérapie
0	100	100	100	100	poursuite
1	100	100	100	100	poursuite
2	100	100	100	100	poursuite
3	0*	0*	0*	0*	poursuite
4	0*	0*	0*	0*	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2

*Arrêt des injections jusqu'à un retour à une toxicité \leq grade 2. Les injections non réalisées ne seront pas reportées.

Toxicité pulmonaire

Grade	vinorelbine (% dose)	cisplatine (% dose)	etoposide (% dose)	cetuximab (% dose)	radiothérapie
0	100	100	100	100	poursuite
1	100	100	100	100	poursuite
2	100	100	100	100	poursuite
3	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2
4	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 1	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 1	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 1	Arrêt définitif	Arrêt définitif

Toxicité cardiaque

Grade	vinorelbine (% dose)	cisplatine (% dose)	etoposide (% dose)	cetuximab (% dose)	radiothérapie
0	100	100	100	100	poursuite
1	100	100	100	100	poursuite
2	100	100	100	100	poursuite
3	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 1
4	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 1	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 1	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 1	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 1	Arrêt définitif

Toxicité cutanée

Grade	vinorelbine (% dose)	cisplatine (% dose)	etoposide (% dose)	cetuximab (% dose)	radiothérapie
0	100	100	100	100	poursuite
1	100	100	100	100	poursuite
2	100	100	100	100	poursuite
3	100	100	100	Voir 8.1.1	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2
4	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2	Voir 8.1.1	Arrêt jusqu'à retour à un grade ≤ 2

11. SUIVI CONTINU DE LA TOXICITE : CRITERES D'ARRET PREMATURE D'UN DES BRAS DU TRAITEMENT

Du fait de l'expérience limitée concernant les associations du cetuximab à la radio-chimiothérapie concomitante par cisplatine-vinorelbine ou cisplatine-etoposide, un **Comité de surveillance indépendant** (cf. Annexe 15) sera informé de manière prospective des événements toxiques notifiés.

Le critère prévu de surveillance est la notification au Comité de surveillance 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'étude à partir de la randomisation et jusqu'à la fin de la radio-chimiothérapie 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'étude, et d'autre part l'ensemble des patients des 2 bras de l'étude.

L'incidence de ce type d'événements toxiques (TNHNV) de grade ≥ 4 dans la population concernée par l'étude 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 $\pi_0 = 5\%$, $\pi_1 = 15\%$, 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 :

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'étude, la survenue d'une TNHNV de grade 4 dans l'un ou l'autre des bras sera notifiée précisément (documentation clinique) au Comité de surveillance, qui pourra prendre toute décision appropriée concernant la suspension de l'étude dans le bras concerné.

Par la suite, si le nombre de patients présentant une TNHNV de grade ≥ 4 atteint la limite définie par ce plan séquentiel (par exemple un troisième accident toxique parmi les 6 premiers patients d'un des 2 bras) alors l'arrêt du bras considéré sera à discuter. **Le Comité de surveillance indépendant (cf. Annexe 15) saisi par le Promoteur se réunira pour entériner la décision de poursuivre ou d'arrêter les inclusions dans l'un et/ou l'autre des bras de l'étude. Cette discussion prendra également en compte la toxicité observée chez l'ensemble des patients randomisés dans les 2 bras de l'étude.**

12. CRITERES D'ARRET DE L'ESSAI

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

- toxicité prévue par le protocole ou jugée inacceptable.
- administration d'un traitement concomitant non autorisé par le protocole
- grossesse
- progression documentée de la maladie.
- traitement réalisé en totalité.
- refus du patient de poursuivre l'essai.
- compliance du patient insuffisante

Aucun nouveau traitement anti-tumoral ne sera débuté avant documentation de la progression tumorale.

13. EVENEMENTS INTERCURENTS

13.1. Définitions :

13.1.1. Evénement grave :

Un événement grave est un événement :

- dont l'évolution est fatale,
- qui est susceptible de mettre la vie en danger,
- qui entraîne une invalidité ou une incapacité,
- ou qui provoque une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation.

L'expression "susceptible de mettre la vie en danger" est réservée à une menace vitale immédiate, au moment de l'évènement indésirable, et ce indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapeutique correctrice ou palliative. Les termes "invalidité" et "incapacité" correspondent à tout handicap cliniquement significatif, temporaire ou permanent. Les décès, quelle que soit leur cause, y compris lorsqu'ils correspondent à une progression de la maladie, sont considérés comme des événements graves.

13.1.2. Evénement inattendu :

Est considéré comme événement inattendu tout événement non mentionné ou différent de part sa nature, son intensité ou sa fréquence par rapport à la "brochure investigateur" ou au résumé des caractéristiques du produit pour les médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché.

13.1.3. Critère d'intensité :

Le critère d'intensité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité. Il peut s'apprécier selon trois qualificatifs :

- légère: n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient.
- modérée: perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient.
- sévère: empêche l'activité quotidienne habituelle du patient.

13.1.4. Critère d'imputabilité :

La relation de causalité entre l'évènement d'une part et le traitement étudié d'autre part, sera appréciée selon les critères suivants :

- Relation nulle: l'évènement est clairement sans rapport avec le traitement (par exemple ne suit pas une séquence chronologique plausible par rapport à l'administration du traitement, était présent avant le traitement, a une cause bien définie).
- Relation improbable: la relation entre l'évènement et le traitement paraît très peu vraisemblable; elle ne peut cependant être totalement exclue.
- Relation possible: l'évènement survient dans une séquence chronologique plausible par rapport à l'administration du traitement et/ou il s'agit d'un effet connu du traitement à l'essai, bien qu'il puisse être aussi lié à d'autres facteurs tels que l'état clinique du patient, l'administration concomitante d'autres traitements.
- Relation probable: l'évènement survient dans une séquence de temps évocatrice par rapport à l'administration du traitement étudié, disparaît à l'arrêt du traitement et ne peut être raisonnablement dû à d'autres facteurs.

L'investigateur devra également se prononcer sur la relation de causalité entre l'évènement et la recherche dans sa globalité, par exemple lié à une absence de traitement, évènement lié à un examen complémentaire demandé dans le cadre de la recherche.

13.2. Recueil des données :

Tout évènement intercurrent, clinique ou biologique, grave ou non, qu'il soit lié ou non à la recherche, doit être noté dans le cahier d'observation aux pages prévues à cet effet. L'investigateur notera pour chaque évènement sa description précise, si l'évènement est grave ou non, sa durée, l'intensité (cf. supra), les mesures entreprises concernant notamment le traitement étudié, l'évolution et la relation de causalité entre l'évènement et le produit à l'essai ou une autre pathologie.

13.3. Conduite à tenir en cas d'évènement indésirable grave :

En cas de survenue d'un évènement intercurrent grave, l'investigateur doit en informer le promoteur par téléphone ou fax dans les 24 heures suivant sa constatation (cf. annexe 6).

L'investigateur doit remplir la page prévue dans le cahier d'observation pour les évènements intercurrents, et le formulaire "rapport d'évènement grave survenant au cours d'essais cliniques" annexé au cahier d'observation. Les 2 premières pages de ce formulaire devront être retournées au promoteur de l'essai dans les 5 jours suivant l'appel initial, la dernière page étant conservée dans le cahier d'observation.

Parallèlement au formulaire, l'investigateur préparera si nécessaire un rapport écrit sur cet évènement grave et sur les conséquences qui en découlent.

Enfin, une copie du compte rendu de l'EIG sera également fournie aux laboratoire Merck (cf. annexe 6).

13.4. Déclaration des évènements indésirables graves :

Conformément à l'article L.209-12 de la Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 et de ses textes subséquents et des recommandations relatives à la déclaration des évènements graves susceptibles d'être dus à une recherche biomédicale menée sur un médicament ou un produit assimilé, le promoteur déclarera à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) les décès et les évènements susceptibles de mettre la vie en danger, au plus tard dans les 7 jours calendaires consécutifs à la date à laquelle il a été informé, pour la première fois, et au plus tard, dans les quinze jours calendaires pour les autres cas.

Le cas échéant, seront également informés le coordonnateur de l'essai, les différents investigateurs, le Comité de Surveillance de l'essai, le CPP.

14. METHODOLOGIE STATISTIQUE

14.1. Calcul du nombre de sujets nécessaires :

Le nombre de sujets à inclure dans le bras expérimental a été calculé en utilisant un plan de phase II de Fleming à une étape (48).

Le critère de jugement principal est le taux d'événements toxiques non hématologiques hors nausées et vomissements (TNHNV) de grade ≥ 3 survenu de la randomisation jusqu'à la fin du traitement concomitant (EVA1, J71). Ce critère sera évalué selon l'échelle NCI-CTCAE (version 3.0).

Dans cette étude, la limite supérieure pour le taux de toxicité a été fixée à 70% dans l'un ou l'autre des 2 bras de traitement. Cette hypothèse est basée sur les résultats des études cisplatine-vinorelbine et cisplatine-étoposide (1) majorés de 15% du fait de l'ajout de cetuximab.

Chaque bras de randomisation sera analysé de manière indépendante. Soit π la probabilité de survenue d'une TNHNV de grade ≥ 3 , les hypothèses suivantes ont été utilisées :

- $\pi_0 = 70\%$ (valeur limite du taux de toxicité, qui, si elle s'avère établie, ne justifiera pas la poursuite de l'évaluation du bras considéré) ;
- $\pi_1 = 45\%$ (valeur acceptable du taux de toxicité justifiant la poursuite de l'évaluation du bras considéré dans des études ultérieures).

Sous ces hypothèses, avec un risque d'erreur de première espèce alpha fixé à 5% et une puissance de 90%, il est nécessaire d'inclure 31 patients par bras pour rejeter l'hypothèse nulle $H_0 : \pi \geq \pi_0$ versus l'hypothèse alternative $H_1 : \pi \leq \pi_1$ en situation unilatérale.

Afin de randomiser ces 62 patients, il est prévu d'inclure au total 78 patients. En effet, il est supposé que 20% des patients inclus ne seront pas éligibles pour la randomisation.

14.2. Analyses statistiques :

La finalité de cet essai n'est pas de comparer directement les 2 bras de randomisation, mais de comparer dans chacun des bras un taux d'événements observés à un taux d'événements théoriques. Le choix d'un essai randomisé doit permettre de pouvoir choisir pour un développement ultérieur le meilleur des 2 bras expérimentaux (A ou B) en l'absence de biais de sélection (la population incluse dans les 2 bras de traitement sera comparable du fait de la randomisation) (49).

Toutes les analyses seront réalisées par l'Unité de Biostatistique et d'Evaluation des Thérapeutiques (UBET) du Centre Léon Bérard à Lyon.

14.2.1 Populations d'analyses :

Tout patient inclus et randomisé sera évalué pour la toxicité, la compliance aux traitements telle que définie dans l'essai, la réponse et la survie. Une analyse complémentaire évaluant la survie globale sera réalisée pour l'ensemble des patients inclus (randomisés ou non).

La population en intention de traiter (ITT) comprend tous les patients randomisés.

La population évaluable pour la réponse sous traitement constitue une sous population de la population en ITT. Elle comprend tous les patients éligibles sans déviation au protocole et évaluables pour le bénéfice clinique. Les déviations au protocole (mineures ou majeures) sont définies comme suit :

- Non respect des critères d'inclusion et de non inclusion,
- Mauvaise compliance définie par l'investigateur et/ou durée du traitement non correcte,
- Traitement interdit au cours de l'étude,
- Non respect des dates de visite et/ou des dates d'examen.

Seront considérés comme évaluables les patients ayant au moins débuté le 2^{ème} cycle de chimiothérapie concomitante sans interruption temporaire ou réduction de dose. Les patients décédés dans les 3 premiers mois de l'étude après avoir débuté le 2^{ème} cycle de traitement, que ce soit par évolution tumorale ou par décès toxique, seront considérés comme des échecs du traitement pour l'évaluation de la réponse sous traitement.

14.2.2. Analyse de tolérance (faisabilité) :

Dans chaque bras de l'étude, le taux de patients présentant au moins un événement toxique non hématologique et hors nausées et vomissements (TNHNV) de grade ≥ 3 , évalué selon l'échelle NCI-CTCAE (version 3.0) à EVA1 (J71) sera analysé dans la population en ITT. Une 2^{ème} évaluation intégrant les TNHNV semi tardives sera également réalisée, et prendra en considération toutes les TNHNV de grade ≥ 3 apparue de la randomisation jusqu'à 6 semaines après la fin du traitement (EVA2). L'analyse de TNHNV sera présentée sous forme de statistiques descriptives (pourcentages et intervalles de confiance à 95%).

Plus largement, des statistiques descriptives (moyennes et écart-types, médianes et extrêmes pour les variables quantitatives ; pourcentages et intervalles de confiance à 95% pour les variables qualitatives) seront utilisées pour caractériser et analyser le profil de tolérance (toxicité par grades, décès toxiques, événements indésirables graves) des traitements de l'étude. Toutes les anomalies seront gradées selon l'indice de sévérité NCI-CTCAE (version 3.0).

14.2.3. Analyse de la compliance au traitement :

Dans chacun des bras de l'étude, la compliance à la chimiothérapie concomitante et au cetuximab sera évaluée dans la population en ITT par le calcul du pourcentage de la dose-intensité (DI) délivrée par rapport à la DI théorique. La DI délivrée sera calculée selon la méthode de Hryniuk (50). Cette méthode consiste à diviser la dose totale de traitement reçue par un patient par la durée de son traitement.

Par ailleurs, des statistiques descriptives (pourcentages et intervalles de confiance à 95%) seront utilisées pour caractériser et analyser le profil de compliance à la radiothérapie (taux d'arrêt temporaire ou définitif de la radiothérapie).

14.2.4. Analyse d'efficacité :

Le bénéfice clinique sera évalué dans la population en ITT et dans la population évaluable pour la réponse au traitement.

L'analyse des taux de réponses objectives (complète et partielle) selon les critères RECIST sera présentée dans chacun des bras de l'étude sous forme de statistiques descriptives (pourcentages et intervalles de confiance à 95%). Pour les patients en rémission complète ou partielle, la durée de réponse sera calculée du jour où la rémission sera pour la première fois déterminée jusqu'à la date de la progression ou de décès.

La survie sans progression et la survie globale seront estimées par la méthode de Kaplan-Meier (51). La survie sans progression sera calculée de la date de randomisation jusqu'à la date de première mise en évidence d'une progression, ou jusqu'à la date de décès quelle qu'en soit la cause, ou jusqu'à la date de dernières nouvelles. La survie globale sera calculée de la date de randomisation jusqu'au décès quelle qu'en soit la cause ou jusqu'à la date de dernières nouvelles.

Une analyse complémentaire évaluant la survie globale sera réalisée pour l'ensemble des patients inclus (randomisés ou non). Pour cette analyse, la survie sera calculée de la date d'inclusion jusqu'au décès quelle qu'en soit la cause ou jusqu'à la date de dernières nouvelles.

15. ASPECTS ADMINISTRATIFS

15.1. Monitoring

- considérations réglementaires :

Les procédures médicales de cet essai sont conformes aux recommandations les plus récentes de la déclaration d'Helsinki et de la loi de santé publique n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la protection et la sécurité des personnes.

- monitoring des données :

Le GFPC mandaté par le promoteur, assurera le monitoring de cet essai, afin de garantir le recueil de données exactes, complètes et fiables, ainsi qu'une aide logistique aux centres investigateurs. Le GFPC sous-traitera le monitoring des centres GFPC à des Attachées de Recherche Cliniques Indépendants.

Une inspection mandatée par les Autorités de Tutelle par un personnel soumis au secret professionnel, pourra être requise afin de s'assurer que tous les documents source nécessaires sont bien disponibles, et que l'essai clinique se déroule bien selon les Bonnes Pratiques Cliniques et la loi du 20.12.1988.

15.2. Obligations du promoteur

15.2.1. Avant la mise en place de l'essai

Le promoteur :

- assurera les formalités réglementaires préalables à la mise en place de l'essai ;
- assurera l'ensemble des démarches administratives avec chaque direction des établissements associés ;
- fournira le protocole complet et ses annexes, le formulaire de déclaration des évènements indésirables, l'avis du CPP, l'attestation d'assurance et l'avis de l'Afssaps.

Le promoteur ou ses représentants :

- fourniront aux centres investigateurs les instructions et documents nécessaires à la bonne conduite de l'essai (protocole, cahiers de recueil des données, classeur investigateur),
- organiseront une séance de mise en place pour former les investigateurs et les coordinateurs de l'étude (lors de cette séance, toutes les sections du protocole seront examinées, la façon de remplir les cahiers d'observation sera expliquée, ainsi que les procédures de l'étude).

15.2.2. En cours d'essai

Le promoteur ou ses représentants :

- effectueront des visites régulières dans les centres investigateurs,
- seront disponibles à tout moment pour consultation et resteront en liaison avec le personnel du centre investigateur par courrier, par téléphone et/ou fax.
- examineront et évalueront les données figurant dans le cahier d'observation et rechercheront des éventuelles erreurs de recueil de données

En concertation avec l'investigateur principal, le promoteur fournira aux investigateurs associés à l'étude, toutes informations nouvelles susceptibles d'interférer dans la conduite de l'essai.

15.2.3. Au terme de l'essai

Il incombe au promoteur de veiller à l'exécution des procédures de fin d'essai.

15.3. Obligations de l'investigateur

L'investigateur s'engage à mener l'étude dans le respect de la Déclaration d'Helsinki version 1974, révisée en 1975 et en 1989 (annexe 14), des Bonnes Pratiques Cliniques, et de la loi du 09.08.2004.

Concernant cette dernière, l'investigateur de chaque centre s'engage à recueillir, auprès de chaque patient entrant dans l'essai, son consentement éclairé par écrit (annexe 3). Un exemplaire du consentement écrit sera donné au patient, un autre sera conservé dans le dossier clinique du patient. Les patients doivent pouvoir donner leur consentement éclairé et donc ne pas être sous tutelle ni atteints d'une pathologie neuropsychique altérant leur jugement. Il s'engage également à remplir le cahier d'observation nécessaire au suivi de l'étude.

L'investigateur s'engage en outre à :

- Signaler au promoteur tout évènement indésirable grave ou inattendu survenant en cours d'essai dans les délais décrits au chapitre 14 avec le formulaire adéquat (annexe 6).
- Accepter le monitoring avec accès aux documents - source pour valider les données des cahiers d'observation et le cas échéant accepter un audit interne ou externe demandé par le promoteur ou un représentant des autorités de tutelle.
- Archiver les documents de l'essai (copie des pages du cahier d'observation, consentements éclairés) pendant une durée d'au moins 15 ans.
- Inclure au moins un patient pendant les six premiers mois succédant à la mise en place de l'essai.
- Veiller à l'absence d'interférence avec un autre essai dans les mêmes indications.
- Informer le Directeur de l'hôpital d'un éventuel surcoût dû à l'étude.
- Respecter la confidentialité des documents qui lui sont fournis.
- Vérifier, valider et communiquer en réunion d'investigateurs les résultats permettant d'évaluer la toxicité de l'étude ainsi que la première phase de l'analyse.
- Elaborer le rapport d'étude et le transmettre au promoteur.
- Accepter les audits d'assurance qualité effectués par le promoteur ou les inspections effectuées par les autorités de santé.
- Présenter les résultats définitifs en réunion d'investigateurs et éventuellement lors de congrès nationaux ou internationaux.

15.4. Recueil de l'information :

Le recueil de l'information sera effectué par saisie informatique directe des données des patients par l'investigateur sur support informatique (Palm). Les informations seront régulièrement transmises à la base de données gérée par la Société Peter Holmes par voie informatique et/ou téléphonique sécurisées.

15.5. Rapport final et publications :

A la fin de l'étude, un rapport sera rédigé par l'Investigateur-Principal. Aucune publication ou présentation des résultats de cette étude ne pourra être effectuée sans l'accord de toutes les parties. Chaque investigateur sera auteur dans un ordre déterminé par le nombre de patients inclus évaluables en accord avec les règles de publication du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie.

15.6. Procédures d'amendement et d'avenant :

Toute modification substantielle du protocole sera proposée par l'investigateur principal ou le promoteur de l'étude qui en informera l'autre partie. Celle-ci devra faire l'objet d'un amendement soumis au CPP. La modification ne pourra intervenir qu'après accord de ce Comité. Le promoteur informera chaque investigateur et leur enverra l'amendement et la déclaration d'intention complémentaire associée.

15.7. Assurance qualité :

Le protocole et ses annexes, ainsi que toutes les données sont confidentielles comme cela est notifié au début du protocole.

Un audit interne effectué par un personnel approprié désigné par le promoteur ou une inspection mandatée par les Autorités de Tutelle par un personnel soumis au secret professionnel pourront être requis afin de s'assurer que tous les documents source nécessaires sont bien disponibles et que l'essai clinique se déroule bien selon les Bonnes Pratiques Cliniques et la loi du 20.12.1988.

15.8. Comité d'évaluation :

Un panel d'experts cliniciens se constituera régulièrement lors des réunions du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie, pour d'une part valider toutes les réponses objectives, et d'autre part statuer sur l'imputabilité des événements graves ou inattendus rapportés au cours de l'étude et sur les cas litigieux d'éligibilité et/ou d'évaluabilité.

Un Comité Indépendant de Revue des Données assurera la surveillance éthique de l'essai et proposera les décisions d'arrêt à l'investigateur principal en cas de nécessité liée aux résultats éventuels des analyses intermédiaires. L'investigateur principal transmettra cette information au promoteur.

15.9. Calendrier de l'étude :

L'étude devrait débuter en octobre 2008, la durée prévisionnelle de recrutement dans l'essai étant de 2 ans avec une durée de traitement moyenne de l'ordre de 3 mois et un suivi de 1 an, l'essai devrait être clos en janvier 2012.

Dans le cadre de l'étude, la durée de suivi pour chaque patient sera d'1 an à partir de la fin du traitement. Un suivi ultérieur jusqu'à au moins 5 ans après le début de la prise en charge sera assuré conformément aux pratiques habituelles.

15.10. Arrêt prématuré de l'étude :

Tout arrêt prématuré de l'étude sera prononcé par le promoteur en relation avec l'investigateur principal. Il sera notifié par écrit par le promoteur. Cette lettre sera adressée à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et à chaque investigateur ainsi qu'au CPP.

16. REFERENCES

- 1) Fournel P, Robinet G, Thomas P et al. A phase III trial of sequential chemo-radiotherapy versus concurrent chemo-radiotherapy in locally advanced non small cell lung cancer (GLOT-GFPC NPC 95-01 study). *J Clin Oncol* 2005; 23:5910-7.
- 2) Curran WJ, Scott CB, Langer CJ et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresectable stage III nscL: RTOG 94-10. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003. 22: 621a (abstr 2499).
- 3) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:2692-2699.
- 4) Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004 46: 87-98.
- 5) Auperin A, Rolland E, Curran W et al. Concomitant radio-chemotherapy (RT-CT) versus sequential RT-CT in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) : A meta-analysis using individual patient data from randomized trials. *JTO* 2007; 2(8): Abstract A1-05, S 310.
- 6) Gandara DR, Chansky K, Gaspar LE, et al. Long term survival in stage IIIb non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with consolidation docetaxel following concurrent chemoradiotherapy (SWOG S9504). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; A 7059.
- 7) Kelly K, Gaspar LE, Chansky A et al. Low incidence of pneumonitis on SWOG 0023: A preliminary analysis of an ongoing phase III trial of concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation docetaxel and Iressa/placebo maintenance in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; A 7058.
- 8) Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J et al. Randomized phase II study of Cisplatin with Gemcitabine, or Paclitaxel or Vinorelbine, as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for advanced non-small cell lung cancer: Cancer and Leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol* 2005; 20: 4191-8.
- 9) Sekine I, Nokihara H, Sumi M et al. Docetaxel consolidation therapy following cisplatin, vinorelbine and concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. *JTO* 2006; 1(8): 810-15,.
- 10) Fournel P, Vergnenegre A, Robinet G et al. Induction or consolidation chemotherapy (CT) with Cisplatin and Paclitaxel plus concurrent chemo-radiation with Cisplatin and vinorelbine for unresectable stage III non small cell lung cancer patients: randomized phase II trial GFPC-GLOT-IFCT 02-01. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; S24: A 7048.
- 11) Goldstein NI, Prewett M, Zuklys K et al. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res* 1995; 1:1311-18.
- 12) Bunn Jr. PA, Franklin W. Epidermal growth factor receptor expression signal pathways and inhibitors in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2002; 29: 38-44.
- 13) Lilenbaum R. The Evolving Role of Cetuximab in Non Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(14 Suppl) July 15, 4432s-35.
- 14) Rosell R, Daniel C, Ramlau R et al. Randomized phase II study of Cetuximab in combination with cisplatin (C) and vinorelbine (V) vs CV alone in the first line treatment of patients with epidermal growth factor receptor -expressing advanced non small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*; 2004: A 7012.

- 15) Robert F, Blumenschein G, Herbst R et al. Phase I/IIa Study of Cetuximab With Gemcitabine Plus Carboplatin in Patients With Chemotherapy-Naive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:9089-9096.
- 16) Kelly K, Herbst R.S, Crowley J.J et al. Concurrent chemotherapy plus Cetuximab or chemotherapy followed by Cetuximab in advanced non-small cell lung cancer: A randomized phase II selectional trial SWOG 0324. *Proc Am Soc Clin Oncol*; 2006: A 7015.
- 17) Pirker R., Szczesna A., Von Pawel J. et al. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: A 3
- 18) Blumenschein GR, Moughan J, Curran W et al. A phase II study of Cetuximab (C225) in combination with chemoradiation in unresectable non-small cell lung cancer. *JTO* 2007; 2(8): Abstract B3-07, S 342.
- 19) Jensen AD, Munter MW, Bischoff et al. Treatment of non-small cell lung cancer with intensity-modulated radiation therapy in combination with cetuximab: the NEAR protocol. *BMC cancer* 2006; (6)122: 1-7.
- 20) Schmidt-Ullrich RK, Mikkelsen RB, Dent P et al. Radiation-induced proliferation of the human A431 squamous carcinoma cells is dependent on EGFR tyrosine phosphorylation. *Oncogene* 1997; 15: 1191-7.
- 21) Chinnaiyan P, Huang S, Vallabhaneni et al. Mechanisms of enhance radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by Erlotinib. *Cancer Res* 2005; 65(8): 3328-35.
- 22) Raben D, Helfrich B, Chan D.C et al. The Effects of Cetuximab Alone and in Combination with Radiation and/or Chemotherapy in Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 795-15.
- 23) Bonner J.A, Harari P, Giralt J et al. Radiotherapy plus Cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N England J Med* 2006; 354: 567-78.
- 24) Yarden Y, Ullrich A. Growth Factor Receptor Tyrosine Kinases. *Annual Rev Biochem* 1998; 57: 443-478.
- 25) Van de Vijver MJ, Kumar R, Mendelsohn J. Ligand-induced activation of A431 cell epidermal growth factor receptors occurs primarily by an autocrine pathway that acts upon receptors on the surface rather than intracellularly. *J Biol Chem* 1991; 266: 7503-7508.
- 26) Baselga J, Norton L, Masui H et al. Antitumor effects of doxorubicin in combination with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *J Nat Cancer Inst* 1993; 85: 1327-1333.
- 27) Mendelsohn J, Kawamoto T, Sato G et al. Hybrid cell lines that produce monoclonal antibodies to epidermal growth factor receptor. United States Patent No 4, 943,533. July 24, 1990.
- 28) Waksal HW. Role of an anti-epidermal growth factor receptor in treating cancer. *Cancer Metastasis Rev* 1999; 18: 427-36.
- 29) Hanna NH, Neubauer M, Ansari R et al. Phase III trial of cisplatin plus etoposide plus concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; A 7512.
- 30) Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109-22.

- 31) Emami B, Scott C, Byhardt R, al. The value of regional nodal radiotherapy (dose/volume) in the treatment of unresectable non small cell lung cancer: An RTOG analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 209-217.
- 32) Belderbos J, Lebesque J, Barillot I. Normal tissue complication probabilities for irradiation of NSCLC patients with and without elective nodal irradiation. *Lung cancer* 1997; 18: 126.
- 33) AAPM Report 85, Tissue Inhomogeneity corrections for Megavoltage Photon Beams (2004) Radiation committee Task group No. 65.
- 34) International Commission on Radiation units and measurements, (ICRU). Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Washington DC: ICRU; 1993.
- 35) R. Miller, J. Bonner, R. Kline. Impact of beam energy and field margin on penumbra at lung tumor-lung parenchyma interfaces. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1998 ; Vol. 41 (No. 3): 707-13,.
- 36) Giraud P, Cosset JM. Toxicité cardiaque de la radiothérapie : Physiopathologie, données cliniques. *Bull Cancer* 2004; 91: S 147-53.
- 37) Langer CJ et al. Induction paclitaxel and carboplatin followed by concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable, locally advanced non-small cell lung carcinoma : report of Fox Chase Cancer Center Study 94-001. *Semin Oncol* 1997; 24: (4 suppl 12) 89-95.
- 38) Singh AK et al. Predictors of radiation-induced oesophageal toxicity in patients with non-small cell lung cancer treated with three-dimensional conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 337-41.
- 39) Graham MV, Purdy JA, Emami B et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 323-9.
- 40) Armonstrong JG et al. Three dimensional conformal radiation therapy may improve therapeutic ratio of high dose radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1993; 26: 685-9.
- 41) Robertson JM et al. Dose escalation for non small cell lung cancer using conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1997; 37: 1079-85.
- 42) Rodrigues G, Lock M, D'Souza D et al. Prediction of radiation pneumonitis by dose-volume-histogram parameters in lung cancer : a systematic review. *Radiother Oncol* 2004; 71(2): 127-38.
- 43) Gandara DR et al. Long term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer : a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer* 2006; 8(2): 116-121.
- 44) Senan S, De Ruysscher D, Giraud P et al [on behalf of the radiotherapy Group of the European Organization for Research and treatment of cancer (EORTC)]. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol.* 2004; 71(2): 139-46
- 45) Kwa S, Lebesque J, Theuws J et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42 :1-9
- 46) Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>.

- 47) Bernier J, Bonner J, Vermorken J.B et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2007, advance access published september 4, doi:10.1093/annonc/mdm400.
- 48) Fleming TR. One-sample multiple testing procedure for Phase II clinical trials. *Biometrics* 1982; 38: 143-151.
- 49) Wieand HS. Randomized phase II trials: what does randomization gain? *J Clin Oncol* 2005; 23: 1794-5.
- 50) Longo DL, Duffey PL, DeVita VT Jr et al. The calculation of actual or received dose intensity: a comparison of published methods. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2042-51.
- 51) Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
- 52) Siena S, Glynne-Jones R, Thaler J, et al. MABEL - A large multinational study of cetuximab plus irinotecan in irinotecan-resistant metastatic colorectal cancer: Update on infusion related reactions (IRR). *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2007:Abstract 353*