

Etude de phase II randomisée ouverte non comparative multicentrique de l'évaluation de l'erlotinib séquentiel associé au docetaxel versus docetaxel seul en deuxième ligne de traitement chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules stade IV en progression

TARSEQ

GFPC 10.02

Code promoteur : I10004

PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE

Version n°2. du 23 novembre 2011

Numéro EudraCT : 2010-024592-77
Numéro d'enregistrement dans Clinicaltrials.gov : NCT01350817

Cette recherche biomédicale a obtenu le financement du laboratoire ROCHE, CHUGAI et SANOFI

Promoteur :

CHU de Limoges
2, Avenue Martin Luther-King
87042 Limoges Cedex

Investigateur coordonnateur :

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

Investigateur associé :

Dr Jean-Bernard Auliac
Service de pneumologie
Hôpital F. Quesnay
2 bd de Sully
78201 Mantes La Jolie
Tel : 01 34 97 40 00
Fax : 01 34 97 42 06
j-b.auliac@ch-mantes-la-jolie.fr

Centre de Méthodologie et de Gestion des données :

Méthodologistes :

Dr B. MARIN
Pr. P-M. PREUX, méthodologistes
Unité de Recherche Clinique et Biostatistique
Facultés de médecine et de pharmacie
2 rue du Dr Marcland
87025 Limoges Cedex
Tel : 05 55 43 59 84
ufrcb@unilim.fr

Unité de vigilance des essais cliniques :

Pr L. MERLE
Unité de vigilance
CHU de Limoges
2 Avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex
Tel : 05 55 05 67 30
Fax : 05 55 05 62 98
uvec@chu-limoges.fr

Ce protocole a été conçu et rédigé à partir de la version 1.0 du 03/09/2008 du protocole-type de la DIRC Sud-Ouest Outre Mer

HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE

VERSION	DATE	RAISON DE LA MISE A JOUR
1.1	16 juin 2010	Mise à jour du RCP de Tarceva®
1.2	22 juillet 2010	Corrections pharmacie pharmacovigilance
1.3	5 août 2010	Corrections suite DRC
1.4	31 août 2010	Ajout de la RCP du Taxotere
1.5		
1.6		
1.7		
1.8	20 janvier 2011	Modifications de la DRI
1.9	15 février 2011	Modifications CPP
2	23 novembre 2011	Amendement4

PRINCIPAUX CORRESPONDANTS

Promoter

CHU de Limoges
Madame SENGELEN
Direction de la Recherche Clinique et de
l'Innovation
2 avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex
05 55 05 55 05
marie.sengelen@chu-limoges.fr

Investigateur coordonnateur

Pr A. Vergnenègre
Service de Pathologie Respiratoire
Hôpital du Cluzeau
23 avenue Dominique Larrey
87042 Limoges Cedex
Tel : 05 55 05 66 29
Fax : 05 55 05 68 15
alain.vergnenegre@unilim.fr

Investigateur associé

Docteur Jean-Bernard Auliac
Service de pneumologie
Hôpital F. Quesnay
78201 Mantes La Jolie
Tel : 01 34 97 40 00
Fax : 01 34 97 42 06
j-b.auliac@ch-mantes-la-jolie.fr

Unité de vigilance des essais cliniques

Pr Louis. MERLE
Unité de Vigilance
CHU Limoges
2 Avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex
Tel : +335 55 05 67 43
Fax : +335 55 05 62 98
Mail : uvec@chu-limoges.fr

Centre de Méthodologie et de Gestion des données :

Méthodologistes :

Dr B MARIN
Pr. P-M. PREUX,
Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et
Biostatistique
Facultés de médecine et de pharmacie
2 rue du Dr Marcland
87025 Limoges Cedex
Tel : 05 55 43 59 84
ufrcb@unilim.fr

SOMMAIRE

1. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE	19
1.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES	19
1.2. HYPOTHESE DE RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS	21
1.3. JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES	21
1.4. RAPPORT BENEFICE / RISQUE	22
1.5. RETOMBEES ATTENDUES	22
2. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	23
2.1. OBJECTIF PRINCIPAL	23
2.2. OBJECTIFS SECONDAIRES	23
3. CONCEPTION DE LA RECHERCHE	24
3.1. SCHEMA DE LA RECHERCHE	24
3.2. METHODES POUR LA RANDOMISATION	24
4. CRITERES D'ÉLIGIBILITE	25
4.1. CRITERES D'INCLUSION	25
4.2. CRITERES DE NON INCLUSION	25
4.3. MODALITES DE RECRUTEMENT	26
5. TRAITEMENT ET PROCEDURE DE LA RECHERCHE	27
5.1. TRAITEMENT A L'ETUDE	27
<i>Effets indésirables de l'erlotinib</i>	32
<i>Ajustement des doses et interruption de la prise d'erlotinib</i>	34
5.2. CIRCUIT DES PRODUITS	35
6. TRAITEMENTS ET PROCEDURES ASSOCIE(E)S	36
6.1. TRAITEMENTS/PROCÉDURES ASSOCIÉ(E)S AUTORISÉ(E)S	36
6.2. TRAITEMENTS/PROCÉDURES ASSOCIÉ(E)S INTERDIT(E)S	36
7. CRITERES DE JUGEMENT	37
7.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	37
7.2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	37
8. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE	38
8.1. CALENDRIER DE LA RECHERCHE	38
8.2. TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PATIENT	39
8.3. VISITE DE PRE-INCLUSION	39
8.4. VISITE D'INCLUSION	40
8.5. RANDOMISATION	41
8.6. VISITES DE SUIVI	41
8.7. VISITE DE FIN DE LA RECHERCHE	42
8.8. REGLES D'ARRET DE LA RECHERCHE POUR UN PATIENT	42
8.9. CONTRAINTES LIEES A LA RECHERCHE ET INDEMNISATION EVENTUELLE DES SUJETS/PATIENTS	42
9. GESTION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES ET DES FAITS NOUVEAUX	43
9.1. DEFINITIONS	43
9.2. DESCRIPTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES ATTENDUS	44
9.3. CONDUITE A TENIR EN CAS D'ÉVENEMENT INDESIRABLE OU DE FAIT NOUVEAU	48
9.4. DECLARATION ET ENREGISTREMENT DES EI _G INATTENDUS ET DES FAITS NOUVEAUX	49
9.5. RAPPORT ANNUEL DE SECURITE	50
10. ASPECTS STATISTIQUES	51
10.1. CALCUL DE LA TAILLE D'ETUDE	51
10.2. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES	52
11. SURVEILLANCE DE LA RECHERCHE	53

12. COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT	53
13. DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE	54
13.1. ACCES AUX DONNEES	54
13.2. DONNEES SOURCE	54
13.3. CONFIDENTIALITE DES DONNEES	54
13.4. GESTION DE LA BASE DONNEE	55
13.5. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES	55
13.6. SUIVI DE LA RECHERCHE	55
13.7. CONTROLE DE QUALITE	55
13.8. AUDIT ET INSPECTION	56
14. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	57
15. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE	59
16. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	60
16.1. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES	60
16.2. COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PATIENTS	60
16.3. CESSION DES DONNEES	60
17. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	61
18. ANNEXES	63
ANNEXE 1 : LISTE DES INVESTIGATEURS	63
ANNEXE 2 : NOTE D'INFORMATION ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT	67
ANNEXE 3 : CRITERES D'EVALUATION DES TUMEURS SOLIDES (RECIST)	73
ANNEXE 4 : ECHELLE ECOG	81
ANNEXE 5 : SCHEMA DE TRAITEMENT	82
ANNEXE 6 : RCP DOCETAXEL	83
ANNEXE 7 :RCP ERLOTINIB	84
ANNEXE 8 : FEUILLE DE DELARATION D'EIG	85
ANNEXE 9 :QUESTIONNAIRE QUALITE DE VIE EQ 5R	86
ANNEXE 11 :CLASSIFICATION TNM DES CANCERS BRONCHIQUES	89
CLASSIFICATION TNM 2009 (7EME EDITION)	89
ANNEXE 12 : COTATION DES EFFETS SECONDAIRES SELON L'ECHELLE DU NATIONAL CANCER INSTITUTE COMMON TOXICITY CRITERIA (NCI-CTC) VERSION 4 ADAPTEE DE LA VERSION 4.0, NCI, IN LINE LE 28/05/2009 – LE GRADE 5 CORRESPOND A UN DECES	91
ANNEXE 13 : DECLARATION D'HELSINKI	96
ANNEXE 14 : AVIS DU CCP ANNEXE 15 :AVIS AFSSAPS	100
ANNEXE 15 :AVIS AFSSAPS	101
ANNEXE 16 : ATTESTATION ASSURANCE	102
ANNEXE 17 : COMITE DE SURVEILLANCE	103

Page de signature du protocole

« Etude de phase II randomisée ouverte non comparative multicentrique de l'évaluation de l'erlotinib séquentiel associé au docetaxel versus docetaxel seul en deuxième ligne de traitement chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules stade IV en progression »

**TARSEQ
GFPC 10.02**

Code promoteur : I10 004

Promoteur

Centre hospitalier universitaire de Limoges

Madame GUERVENO _____

à Limoges, le : *date*

Direction des Affaires Médicales et de la Recherche Clinique

2 avenue Martin Luther King

87042 Limoges Cedex

05 55 05 55 05

marie.sengelen@chu-limoges.fr

Mme Anne GUERVENO

Signature

Investigateur coordonnateur

Professeur Alain Vergnenègre

Service de Pathologie Respiratoire

Hôpital du Cluzeau

23, avenue Dominique Larrey

87042 Limoges Cedex

Tel : 05 55 05 66 29

Fax : 05 55 05 68 15

Email : alain.vergnenegre@unilim.fr

à Limoges, le : *date*

Pr Alain VERGNENEGRE

Signature

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM : Autorisation de la Mise sur le Marché
ARC : Attaché de Recherche Clinique
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
CBNPC : Cancer Broncho-pulmonaire Non à Petites Cellules
CBP : Cancer Broncho-Pulmonaire
CPP : Comité de Protection des Personnes
CT : ChimioThérapie
ECG : ElectroCardioGramme
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
EGF : Epidermal Growth Factor
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EIG : Evénement Indésirable Grave
EVA : évaluation
FDA : Food and Drug Administration
GFPC : Groupe Français de Pneumo-Cancérologie
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
iTK : inhibiteur Tyrosine Kinase
IV : Intra Veineux
NCI-CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event
NFS : Numération Formule Sanguine
PS : Performans Status
RCP : Résumé des caractéristiques du Produit
RP : Radiographie Pulmonaire
SC : Surface Corporelle
SSP : Survie Sans Progression
TDM : TomoDensitoMétrie
TEP : Tomographie par Emission de Positons

RESUME DE LA RECHERCHE

PROMOTEUR	Centre hospitalier universitaire de Limoges
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Professeur Alain Vergnenègre Service de Pathologie Respiratoire Hôpital du Cluzeau 23, avenue Dominique Larrey 87042 Limoges Cedex
TITRE	Etude de phase II randomisée ouverte non comparative multicentrique de l'évaluation de l'erlotinib séquentiel associé au docetaxel <i>versus</i> docetaxel seul en deuxième ligne de traitement chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules de stade IV en progression
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer en France avec environ 28000 décès par an (1). Malgré l'amélioration de la survie de la qualité de vie par un traitement de 1^{ère} ligne de chimiothérapie à base de sels de platine et drogue de 3^{ème} génération, un grand nombre de patients progresse et bénéficie d'une 2^{ème} ligne de traitement. Trois molécules ont actuellement l'AMM en France (TAXOTERE®, ALIMTA® et TARCEVA®) ayant démontré un bénéfice modeste sur la survie (2).</p> <p>L'erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR (epidermal growth factor receptor). La majorité des cancers épithéliaux de l'homme est marquée par l'activation fonctionnelle de facteurs de croissance et des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR famille). L'activation de ce récepteur par un de ces ligands déclenche deux grandes voies de signalisation intracellulaires (voie Ras / Raf / MEK, MAPK et la voie PI3K / AKT. Ces voies contrôlent la transcription de gènes spécifiques qui induisent la prolifération cellulaire, l'apoptose, l'invasion, la formation de métastase, et de stimuler la néovascularisation tumorale (3). Il existe deux molécules d'antagonistes de l'activité tyrosine kinase l'EGFR qui sont utilisées en pratique clinique pour le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) : l'erlotinib et le gefitinib (4-5).</p> <p>Gefitinib a été le premier agent anti EGFR qui a démontré une activité antitumorale importante chez les patients atteints d'un CBNPC en deuxième ligne (6). Une étude de phase III (ISEL) comparant le gefitinib à un placebo en tant que thérapie de deuxième ligne n'a pas démontré une amélioration de la survie (7). Plus récemment, l'étude INTEREST (essai randomisé de phase III comparant le docetaxel versus gefitinib dans le CBNPC traités antérieurement) a établi la non infériorité du gefitinib par rapport au docetaxel (8).</p> <p>L'erlotinib a également clairement démontré son efficacité en deuxième ligne des CBNPC. Dans l'étude BR 21, étude de phase III randomisée en double aveugle erlotinib contre placebo chez des patients atteints d'un CBNPC antérieurement traité, l'erlotinib a augmenté de façon significative la survie médiane de 2 mois par rapport à un placebo (9). Le séquençage du gène de l'EGFR a retrouvé des mutations somatiques sur le domaine tyrosine kinase en particulier au niveau de l'exon 19 ou l'exon 21. Les tumeurs présentant ces modifications ont été très sensibles aux inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR (10). Cependant, l'existence de ces mutations est faible dans la population caucasienne (5-15 %) (11) et les inhibiteurs de TK de l'EGFR ont démontré un bénéfice en dépit de leurs absences chez l'ensemble des patients présentant un CBNPC (12-13).</p> <p>La combinaison d'inhibiteurs de tyrosine kinase avec une chimiothérapie standard de première ligne de CBNPC a été étudiée dans 4 essais randomisés de phase III (14) sans démonstration d'amélioration de la survie</p>

	<p>comparativement à la chimiothérapie seule. Un certain nombre d'études suggèrent que cet échec est probablement lié à un antagonisme entre les inhibiteurs de TK de l'EGFR et de médicaments cytotoxiques (15). Les inhibiteurs TK de l'EGFR induisent un arrêt en phase G1 du cycle cellulaire ce qui protège les cellules contre les effets cytotoxiques des agents de chimiothérapie qui eux agissent essentiellement en phase M et G2/S du cycle cellulaire (16). En revanche, l'administration séquentielle d'inhibiteur TK de l'EGFR suivant la chimiothérapie a démontré une plus grande efficacité que l'administration concomitante sur des modèles cellulaires (17). Les premiers résultats des études cliniques soutiennent cette hypothèse (18,19). Dans l'étude de phase I/II de Davies associant le docetaxel (75 mg /m² J1-J21) à l'erlotinib (150 mg) per os de J2 à J16 chez des patients présentant un CBNPC stade IIIB/IV (37patients) antérieurement traités a montré un taux de réponse de 35 %, un temps médian à la progression de 5,6 mois. Le profil de toxicité était tolérable (18). Récemment, Mok et ses collègues ont montré dans une étude randomisée de phase 2 de première ligne chez des patients présentant un CBNPC stade IIIB/IV, une amélioration de la SSP (29, 4 semaines vs 23,4 semaines p= 0,002 HR 0,47) et le taux de réponse (35,5 % vs 24,4 %) par l'utilisation séquentielle de l'erlotinib (J15 à J28) en combinaison avec la chimiothérapie par sels de platine gemcitabine <i>versus</i> chimiothérapie seule (20). Dans cette étude, l'adjonction séquentielle de l'erlotinib n'augmentait pas la toxicité hématologique et seule la toxicité cutanée était augmentée mais de faible intensité (uniquement 3% de toxicité de grade III et 0% de grade IV). Actuellement, les drogues utilisées en seconde ligne de CBNPC ont établi un bénéfice sur la survie et la qualité de vie mais de faible amplitude. Les études sur les lignées cellulaires tumorales <i>in vitro</i> et les premières études cliniques semblent montrer une action synergique par l'utilisation d'une drogue cytotoxique, en particulier le docetaxel et l'utilisation séquentielle de l'erlotinib. Au regard de ces constatations, cet essai a pour objectif de démontrer un gain d'efficacité de l'association du docetaxel et de l'erlotinib administré de façon séquentielle chez les patients présentant un CBNPC stade IV progressifs après une première ligne de chimiothérapie standard.</p>
<p>OBJECTIFS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Principal : <p>Evaluer l'efficacité de l'association docétaxel (75 mg/m² J1-J21) - erlotinib séquentiel (150 mg/J de J2 à J16) (groupe 1) en terme de pourcentage de survie sans progression à 15 semaines chez des patients porteurs d'un CBNPC récurrent ou réfractaire stade IV après une première ligne de chimiothérapie à base d'un doublet sels de platine et drogue de troisième génération (utilisation du bevacizumab possible) avec ou sans chimiothérapie de maintenance</p> <ul style="list-style-type: none"> • Secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer à 12 mois (fin du suivi) chez les patients traités par erlotinib séquentiel avec le docétaxel (groupe 1) et docetaxel seul (groupe 2) : <ul style="list-style-type: none"> - La survie sans progression - La survie globale - Evaluer à 15 semaines de traitement la survie sans progression dans le groupe 2 -Evaluer à 15 semaines de traitement le taux de réponse dans les 2 groupes - Evaluer la toxicité toutes les 3 semaines durant le traitement - Evaluer la qualité de vie toutes les 6 semaines et à la 15^{ème} semaine (EVA 4) durant le traitement
<p>SCHEMA DE LA RECHERCHE</p>	<p>Etude ouverte de phase II, randomisée, plan de Simon à deux étapes (groupe 1), multicentrique.</p>

	<p>Les patients seront randomisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe 1 : (stratégie expérimentale) il sera effectué une étude selon le Plan optimal de Simon à 2 étapes pour déterminer le pourcentage de survie sans progression à 15 semaines (objectif principal). Il sera en outre effectué un suivi sur 12 mois permettant de décrire la survie sans progression à la fin du suivi (objectif secondaire). - groupe 2 : (stratégie de référence) suivi de 12 mois sur lequel il sera calculé la survie sans progression (objectif secondaire) <p>Randomisation par minimisation sur les deux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Par centre - Cancer réfractaire <i>versus</i> récurrent <p>Les patients ayant interrompu leur traitement pour toxicité seront suivis jusqu'à la fin de l'étude pour identifier la survenue d'un décès ou d'une progression.</p>
<p>CRITERES D'INCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sujet des deux sexes (les femmes en âge de procréer doivent avoir un moyen de contraception adéquat). • CBNPC prouvé cytologiquement ou histologiquement (adénocarcinome, carcinome épidermoïde, carcinome à grandes cellules) de stade IV. • Status mutationnel de l'EGFR : sauvage ou inconnu. • Chimiothérapie systémique antérieure pour cancer bronchique à base d'un doublet sels de platine et drogue de troisième génération (à l'exception du docetaxel). L'utilisation en première ligne du bevacizumab est tolérée ainsi qu'une chimiothérapie de maintenance. • Présence d'au moins une cible mesurable selon les règles du RECIST [annexe3], en territoire non irradié. • Age strictement supérieur ou égal à 18 ans. • PS 0, 1 ou 2 [annexe 4] sauf pour les patients d'âge > 74 ans où le PS doit être 0 ou 1. • Espérance de vie supérieure à 12 semaines. • Clairance de la créatinine \geq à 45 ml/mn calculée par la formule Cockcroft. • Calcémie normale • Fonction hématologique normale : nombre absolu de polynucléaires neutrophiles $> 1.5 \times 10^9/l$ et/ou plaquettes $> 100 \times 10^9/l$, hémoglobine $> 9,5$ g/dl. • Fonction hépatique normale : bilirubine $< 1,5$ x normale (x 3 si métastases hépatiques), TGO et TGP $< 2,5$ x normale (x 5 si métastases hépatiques), PAL $< 2,5$ x normale (x 5 si métastases hépatiques). • Sont incluables les récurrences métastatiques en territoire non irradié des cancers bronchiques primitifs ayant fait l'objet antérieurement d'une exérèse chirurgicale ou d'un traitement local par radiothérapie externe, sous réserve d'une preuve cytologique ou histologique de la récurrence. • En cas d'irradiation antérieure, celle-ci a inclus moins de 25 % du volume de la moelle osseuse. • Les hommes doivent être chirurgicalement stériles ou accepter l'utilisation d'un moyen de contraception efficace durant et jusqu'à 6 mois après la période de traitement. • Consentement éclairé informé, écrit et signé. • Patient affilié ou bénéficiaire de la sécurité sociale
<p>CRITERES DE NON INCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PS > 2, sauf pour les patients d'âge > 74 ans où PS ≥ 2. • Présence d'un autre cancer. • Traitement antérieur par un agent anti EGFR ou docetaxel. • Cancer à petites cellules, cancer bronchiolo-alvéolaire, cancer neuro-endocrine. • HTA non contrôlée.

	<ul style="list-style-type: none"> • Toute radiothérapie concomitante, sauf s'il s'agit d'une radiothérapie osseuse localisée à visée palliative. • Autres pathologies sévères concomitantes : insuffisance cardiaque congestive, angor instable, arythmie significative ou antécédent d'infarctus dans les 12 mois précédents l'entrée dans l'essai. • Métastases cérébrales symptomatiques. • AVC dans les 6 mois précédents l'entrée dans l'essai. • Troubles neurologiques ou psychiatriques empêchant la compréhension de l'essai. • Neuropathie périphérique de grade ≥ 2. • État infectieux non contrôlé. • Présence d'un troisième secteur liquidien significatif (pour exemple ascite ou épanchement pleural) qui ne peut être contrôlé par drainage ou d'autres procédures avant l'inclusion dans l'étude. • Syndrome cave supérieur. • Autre tare organique pouvant empêcher l'inclusion dans l'essai. • Contre indication à la prise de corticostéroïde. • Syndrome de malabsorption. • Allergie à l'erlotinib ou à l'un de ses constituants. • Allergie au docetaxel ou à l'un de ses constituants. • Femme enceinte ou allaitante. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un moyen de contraception adéquat pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement • Suivi du patient impossible. • Personnes sous sauvegarde de justice (tutelle ou curatelle) • Participation concomitante à un autre essai clinique.
<p>TRAITEMENTS/STRATEGIES/PROCEDURES DE LA RECHERCHE</p>	<p>Groupe 1 (expérimental) : docetaxel 75 mg/m² IV J1-J21 et erlotinib séquentiel 150 mg per os de J2 à J16 inclus</p> <p>Groupe 2 (référence) : docetaxel 75 mg/m² IV J1-J21</p> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin-top: 20px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 250px; text-align: center;"> <p>Progression après une première ligne de chimiothérapie à base d'un doublet sels de platine et drogue de troisième génération (à l'exception docetaxel) (maintenance et utilisation de bevacizumab tolérée)</p> </div> <div style="margin: 0 20px; text-align: center;"> <p>randomisation</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: 250px;"> <p style="text-align: center;">Groupe 1 erlotinib séquentiel + docetaxel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib : 150 mg/j de J2 à J16 per os de chaque cycle • Docetaxel : 75 mg/m² IV à J1 toutes les 3 semaines </div> </div> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin-top: 20px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: 250px;"> <p style="text-align: center;">Groupe 2 docetaxel</p> <p>Docetaxel : 75 mg/m² IV à J1 toutes les 3 semaines</p> </div> </div>

<p>CRITERES DE JUGEMENT</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Critère de jugement principal pourcentage de survie sans progression à 15 semaines dans le groupe 1. La date d'origine sera la date d'inclusion dans l'étude. Un décès quel qu'en soit la cause durant le traitement sera considéré comme un échec • Critères de jugement secondaires dans les 2 groupes : <ul style="list-style-type: none"> - La survie sans progression à 12 mois - La survie globale à 12 mois - Le taux de réponse à la 15^{ème} semaine de traitement selon les critères RECIST [annexe 3] La date d'origine sera la date d'inclusion dans l'étude - Profil de tolérance (critère NCIC-CTC version 4.0) [annexe12] toutes les 3 semaines durant le traitement - Qualité de vie (échelle- EQ5-D [annexe 9]) toutes les 6 semaines et à la 15^{ème} semaine (EVA 4) durant le traitement <p>La survie sans progression dans le groupe 2 à la 15^{ème} semaine de traitement (EVA 4)</p>
<p>TAILLE D'ETUDE</p>	<p>156 patients (78 par groupe)</p>
<p>NOMBRE PREVU DE CENTRES</p>	<p>60 Centres du GFPC</p>
<p>DUREE DE LA RECHERCHE</p>	<p>Durée de la période d'inclusion : 2 ans Durée de participation de chaque patient : 1 an Durée totale de la recherche : 3 ans</p>

**ANALYSE STATISTIQUE DES
DONNEES**

Calcul du nombre de patients nécessaires :

Plan optimal de Simon à 2 étapes (21)

risque alpha=5%, risque bêta =10%

survie sans progression à 15 semaines :

P0 = 40% (seuil minimal d'efficacité) et

P1 = 60% (seuil optimal d'efficacité)

- nombre nécessaire de patients évaluable à l'issue de la 1^{ère} étape : 25 patients

Le passage à la 2^{ème} étape se fera si parmi les 25 patients évaluable à 15 semaines, au moins 12 présentent une efficacité.

- nombre nécessaire de patients évaluable lors de la seconde étape : 41, soit 66 patients évaluable à 15 semaines au total (25+41) pour les deux étapes.

La décision finale de rejet de la stratégie expérimentale sera prise si le nombre d'efficacité à 15 semaines parmi les 66 patients évaluable est de moins de 33.

En revanche si l'on obtient au moins 33 sujets présentant une efficacité à 15 semaines, une étude de phase III sera conseillée (efficacité \geq 60%)

Compte tenu d'un nombre de patients non évaluable à 15 semaines estimé à 15 % le nombre de patients à recruter dans le bras expérimental sera de 78

Le groupe 2 (groupe de référence) comprendra également 78 patients.

Le nombre de patients à inclure dans cette étude est donc de 156 (78 dans chaque groupe)

Analyse statistique

L'analyse sera réalisée par l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique du CHU de Limoges. L'analyse sera réalisée en intention de traiter. Les analyses seront conduites au moyen du logiciel SAS v9.2® (SAS Institute, Cary, NC, USA)

Analyse descriptive

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

Le nombre de données manquantes sera présenté.

Analyse principale :

Nombre et pourcentage (avec ses 95% intervalle de confiance calculé par la méthode exacte) de survie sans progression sera présenté à 15 semaines pour les patients randomisés dans le groupe 1.

Ce résultat sera présenté à la fin de la première étape de la phase optimale de Simon (25 patients évaluable, l'étude sera arrêtée s'il y a 11 ou moins de 11 patients avec une « efficacité » à 15 semaines) et à la fin de la deuxième phase (66 patients évaluable globale, la stratégie sera rejetée si le nombre d'efficacité est de 32 ou moins de 32 à 15 semaines au terme des deux étapes)

Analyse secondaire :

Elles seront réalisées dans les deux groupes (stratégie expérimentale et stratégie de référence, mais ne donneront pas lieu à réalisation de comparaisons statistiques entre les groupes)

- L'analyse de la survie globale et de la survie sans progression à la fin du suivi (12 mois) sera réalisée selon la méthode de Kaplan Meier. Le temps de base sera le délai entre la date d'inclusion dans l'étude et la date de l'événement ou de la censure (date de point à l'issue de 12 mois de suivi).

- La survie sans progression sera décrite à la 15^{ème} semaine

- Le taux de réponse à la 15^{ème} semaine de traitement sera aussi présenté dans chaque groupe.

- Les données relatives à la tolérance et à la qualité de vie seront décrites à chaque moment d'évaluation selon les modalités préalablement précisées

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

RETOMBÉES ATTENDUES

En cas de positivité de l'étude, indication de tester l'hypothèse expérimentale dans une étude de phase III

Bibliographie :

- 1-Molinié F, Velten M, Remontet L, Bercelli P, Réseau Francim. Évolution de l'incidence du cancer broncho-pulmonaire en France (1978-2000). *RevMal Respir* 2006 ; 23 : 127-34.
- 2-Thomas E. Stinchcombe, Mark A. Socinski Considerations for Second-Line Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist* 2008;13(suppl 1):28-36
- 3-Ciardiello F and Giampaolo G: EGFR antagonist in cancer treatment. *N engl J Med* 2008; 358:1160-74
- 4-Krause S and Van Etten R .Tyrosine kinase as targets for cancer therapy . *NEngl J Med* 2005;353 :172-87
- 5- Kartzel J, Farruchi MP, Li Z and col .recents advances of novel targeted therapy in non small cell lung cancer. *Journal of hematology & Oncology* 2009 jan 21 2:2
- 6-Fukuoka M,Giaccone G, Tamura T and col :Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced nonsmall cell lung cancer (the IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 2003, 21:2237-2246.
- 7-Thatcher N, Tchang A, Parikh P and col .Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomized, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005, 366:1527-1537.
- 8- Kim ES, Hirsh V, Mok T and col *and col* Gefi tinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial *Lancet* 2008; 372: 1809-18
- 9-Shepherd FA, Peirera JR, Ciuleanu T and col.. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005, 353:123-132
- 10- Gazlar A F personalized medicine and inhibition of EGFR signalling in lung cancer *N Engl MED* 361;10 sept 3 2009
- 11- Rosell R, Moran T, Queralt C and col : Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer *N Engl J Med* 2009;361:958-67
- 12-Tsao MS , Shurada A, Cutz JCand col Erlotinib in Lung Cancer Molecular and Clinical Predictors of Outcome *N Engl J Med* 2005;353:133-44.
- 13 -Douillard JY, Shepherd F A, Hirsh Vand col Molecular Predictors of Outcome With Gefitinib and Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From the Randomized Phase III INTEREST Trial *J clin oncol* 2009 dec 28
- 14- Intact 1:Giaccone and col *J Clin Oncol* 2004 22:777-784. *Intact 2:Herbst and col J Clin Oncol* 2004 22:785-794. *Talent:atzeimeier and col J clin Oncol* 2007 25:1545-1552 *Tribute:herbst and col ,J clin Oncol* 2005 23:5892-5899
- 15- G Milano,J-P Spano and B Leyland-Jones : EGFR-targeting drugs in combination with cytotoxic agents: from bench to bedside, a contrasted reality . *British Journal of Cancer* (2008) 99, 1-5.
- 16- Davies AM, Ho C, Lara PN Jr, et al: Pharmacodynamic separation of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 7:385-388, 2006
- 17- Mahaffey CM, Davies AM, Lara PN Jr, et al:Schedule-dependent apoptosis in K-ras mutant nonsmall-cell lung cancer cell lines treated with docetaxel and erlotinib: Rationale for pharmacodynamic separation. *Clin Lung Cancer* 8:548-553, 2007
- 18- Davies AM, Hesketh PJ, Beckett L, et al: Pharmacodynamic separation of erlotinib and docetaxel (DOC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Overcoming hypothesized antagonism. *J Clin Oncol* 25:413s, 2007 (suppl; abstr 7618
- 19- Davies AM, Ho C, Beckett L, et al: Intermittent erlotinib (ERL) in combination with pemetrexed (PEM): Phase I schedules designed to achieve pharmacodynamic separation. *J Clin Oncol* 26:1431s, 2008 (suppl; abstr 8032)
- 20-Mok t , Yi-Long Wu, Chong-Jen Yu and col Randomized, Placebo-Controlled, Phase II Study of Sequential Erlotinib and Chemotherapy As First-Line Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer *J Clin oncol* 2009,oct 20;27(30) 5080-7
- 21 : Simon R: optimal two stage designs for phase two clinical trials *Control clinbtrials* 1989 10;1-10

ABSTRACT

This research has been registered in <http://www.clinicaltrials.gov/> the *date* under the n° *numéro*.

Randomized open non comparative multicenter phase II study of sequential erlotinib with docetaxel versus docetaxel alone in second line of treatment in patients with non small cell lung cancer after failure of first line chemotherapy (TARSEQ)

The centre hospitalier universitaire de Limoges is the sponsor.

This research will be conducted with the support of ROCHE.

- **Background :** Lung cancer is the leading cause of cancer-related mortality in France, with about 28 000 deaths each year (1). Despite improvements in survival and quality of life provided by first-line chemotherapy based on platinum salts and third-generation drugs, a large number of patients progress and thus require a second line of treatment. Three drugs, providing only a modest survival benefit, are currently approved for this use in France [docetaxel (Taxotere®), perimetrexed (Alimta®) and erlotinib (Tarceva®)](2).
- **Purpose :** drugs used in second line NSCLC have demonstrated a slight survival benefit and quality of life. The main of this study is to determine the relevance of the association sequential erlotinib and docetaxel in terms of progression-free survival at 15 weeks after disease progression.
- **Abstract :** The combination of EGFR tyrosine kinase inhibitors with standard chemotherapy in first line of NSCLC was investigated in 4 randomized phase III trials . In these studies the concomitant administration of a tyrosine kinase inhibitor of EGFR did not improve survival compared to chemotherapy alone. A number of studies suggest that this failure is probably related to a possible antagonism between the tyrosine kinase inhibitors of EGFR and cytotoxic drugs. The TK inhibitor of EGFR induce arrest in G1 cell cycle thereby protecting cells against cytotoxic effects of chemotherapeutic agents that act primarily in their M phase and G2 / S cell cycle (22). In contrast sequential administration of EGFR Tki following chemotherapy has been shown to provide greater efficacy than concurrent administration (23). First results of clinical studies support this hypothesis (24,25). In the Phase I / II Davies study combining docetaxel (75 mg /m² J1-J21) with erlotinib (150 mg) orally from D2 to D16 in patients with NSCLC stage IIIB / IV (37pts) previously treated showed a response rate of 35%, a median time to progression of 5.6 months (25). The toxicity profile was acceptable. Recently, Mok and colleagues showed in a randomized Phase 2 primary in patients with NSCLC stage IIIB / IV, an improvement in PFS (29, 4 weeks vs 23.4 weeks p = 0.002 HR 0, 47) and the response rate (35.5% vs. 24.4%) (secondary objective) by the sequential use of erlotinib (D15 to D28) in combination with chemotherapy by platinum (carboplatin AUC 5 J1 or cisplatin 75 mg / m J1-gemcitabine (1250 mg / m J1-J8) versus chemotherapy alone (26). In this study, the addition of sequential erlotinib did not increase the hematological toxicity and only dermal toxicity was increased but low (only 3% of toxicity grade III and grade IV 0).

In this study, the patient will be randomized in group 1(experimental arm): docetaxel :75 mg/m² IV day 1 every 3 weeks with erlotinib:150 mg/d per os d2-d16 and group 2 (control arm): docetaxel :75 mg/m² IV day 1 every 3 weeks.

Assessment during treatment: Physical examination, ECG,: every 3 weeks, laboratory tests: weekly, every 3 weeks pulmonary X-ray .The CT scans:. Measurable targets are assessed by RECIST compared to the beginning of treatment: at 6 weeks (day 42 EVA 2), 12 weeks (D84 EVA 3), 15 weeks (D105 EVA 4: Evaluation of the SSP) and then every 6 weeks until progression. Quality of life will be assessed Day 42 then every 6 weeks during chemotherapy, Tolerability will be assessed at each visit based on CTC v4.0 criteria.

- **Primary outcome:** to assess the efficacy of the association docetaxel with sequential erlotinib in term of percentage of progression free survival at 15 weeks after disease progression

- **Secondary outcomes:**

1. to assess progression free survival over the entire follow up (12 months):
 - in patients treated with sequential erlotinib in combination with docetaxel (group 1)
 - in patients treated with docetaxel (group 2)
2. To assess toxicities and feasibility in both groups
3. To evaluate tolerability during treatment in both groups
4. Assess overall survival, overall response rate, and quality of life in both groups

- **Study design :**

Patients age > 18 years, with histologically documented stage IV NSCLC, after failure of first line chemotherapy, an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0, 1 or 2 and measurable disease according to RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) will be eligible. Exclusion criteria include uncontrolled symptomatic brain metastases, prior exposure to anti-ErbB agents or docetaxel, any unstable medical condition, and inadequate renal, hepatic, or hematologic function. All patients provided written informed consent. The study conformed to the principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice Guidelines, with approval obtained from each center's independent ethics committee. Patients will be randomly assigned in a 1:1 ratio to oral erlotinib 150 mg/d on days 2 to 16 of a 3-week cycle including docetaxel and either docetaxel alone (75 mg/m² day 1). Randomization will be stratified according to center and disease status (recurrent or refractory). Tumor response (according to RECIST) will be assessed via computed tomography or magnetic resonance imaging scan days 42, day 84, day 105 (evaluation of PFS) and every 6 weeks following completion of chemotherapy. Adverse events (AEs) were graded according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 3.0

- **Eligibility criteria:**

- inclusion criteria:
 - **Histologically** proven NSCLC (adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, large-cell carcinoma)
 - Mutational status of EGFR : wild type or unknown
 - prior failure of first line of chemotherapy with a platinum salt and third generation drugs (except docetaxel)
 - Stage IV disease with cytologic or histologic documentation in patients with a single easily accessible metastasis or metastatic relapses in a non irradiated region from a primary tumor treated with surgery or radiotherapy (with cytologic or histologic documentation of relapse)
 - Presence of at least one measurable target lesion (one dimension) in a non irradiated region (at least 10 mm on spiral computed tomography).
 - Prior radiotherapy is authorized unless it involved the only assessable disease site.
 - Age \geq 18 years
 - Performance status 0,1,2 exception : age > 74 years only PS 0 or 1
 - Normal hepatic function: bilirubin < 1.5 x N, ALAT and ASAT < 2.5 x N or < 5 x N in case of liver metastasis
 - Normal renal function (calculated creatinine clearance \geq 45 mL/min).
 - Normal calcemia
 - Normal haematological function (polynuclear neutrophils > 1.5 G/l, platelets > 100 G/l).
 - Life expectancy > 12 weeks.
 - Women of child bearing potential must use effective contraception.
 - Men might be surgically sterile or accept to use an effective contraceptive procedure during and until 6 months after the treatment.
 - Written informed consent to participate in the study.
- exclusion criteria:
 - PS > 2, exception : age > 74 years only PS \geq 2

- Presence of another cancer
- Previous treatment with an anti egfr agent or docetaxel
- Small-cell lung cancer, bronchioloalveolar cancer, neuroendocrine cancer.
- QT prolongation (>470 ms)
- Uncontrolled arterial hypertension.
- Concurrent radiotherapy, except for palliative bone irradiation.
- Other concurrent severe illnesses (congestive heart failure, unstable angina, significant arrhythmia or myocardial infarction less than 12 months before study entry).
- symptomatic brains metastases.
- Stroke less than 6 months before study entry.
- Psychiatric or neurological disorders preventing the patient from understanding the nature of the trial
- Grade ≥ 2 peripheral neuropathy
- Uncontrolled infection.
- Caval syndrome
- Other organic disorders preventing inclusion in the trial
- Malabsorption syndrome
- Allergy to erlotinib or one of its constituents
- Allergy to docetaxel or one of its constituents
- Pregnancy and breast-feeding
- Surgery less than two months before study entry.
- Follow-up not feasible.
- Incarcerated and institutionalized

- **Interventions** : randomized multicenter phase II study will be held

Patients will be randomized in :

- Group 1: (new strategy) in which, notably, a Simon's optimal two stage designed phase II will be performed to assess the percentage of progression free survival at 15 weeks. Those patients will also be followed during 12 months to assess progression free survival over the entire follow up.
- Group 2: (reference strategy) which will be followed up during 12 months to assess progression free survival over the entire follow up.

A minimization will be performed (for center and refractory disease vs recurrent disease).

- **Number of subjects : 156**

Statistical analysis : Using an Simon's optimal two stage design, we will consider :

p_0 lower level of efficacy : 40%

p_1 desirable level of efficacy : 60%

Type 1 error : 5%

Type 2 error : 10%

p is defined as the percentage of patients who will present an efficacy of the strategy in group 1 ; absence of progression of the disease at 15 weeks after identification of disease progression.

The total sample size is evaluable patients in group 1.

First stage: the sample size is 25 evaluable patients, the study will be continued if there are 12 or more patients with « efficacy », and otherwise, the second stage will be performed. Second stage: the sample size is 41 other evaluable patients.

The strategy will be rejected if the number of efficacy is less 33 over 66 (25+ 41) at the end of the two stages.

However if we get at least 33 subjects with an efficiency 15 weeks, the transition to a phase III will be advised (efficiency $\geq 60\%$)

Due to the fact that there might be unavailable patients (hypothesis 15%), the number of patient to be considered for inclusion is 78 in each groups.

Because investigators want also to assess progression free survival in group 1 and group 2 the total number of evaluable patients to be included in this study is 156.

- **Statistical analyses**

Statistical analyses will be performed by the Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique of the Limoges Teaching Hospital. An intent to treat analysis will be performed. A p value less than 5% will be considered as statistically significant.

Descriptive analyses:

Qualitatives variables will be described using frequencies, percentages (with their 95% confidence interval calculated through exact method). Quantitatives variables will be described using mean, standard deviation, median, interquartile range. The number of missing values will be presented.

Main analysis:

Number and percentage (with its 95% confidence interval calculated through exact method) of progression free survival will be presented at 15 weeks for patients randomized in group 1.

This result will be presented at the end of the first stage of the Simon's optimal phase II (25 evaluable patients, the study will be stopped if there are 11 or less patients with « efficacy ») and at the end of the second phase (66 evaluable patients overall, The strategy will be rejected if the number of « efficacy » is 32 or less at the end of the two stages).

Secondary analyses

- Description of progression free survival over the entire follow up in group 1 and group 2 will be performed using the Kaplan Meier survival analysis method. Baseline time will be time from identification of disease progression until progression or censoring time (12 months)
- Toxicity, tolerability, feasibility and Quality of life will be described in each group following previous statements
- overall survival in group 1 and group 2 will be performed using the Kaplan Meier survival analysis method. Baseline time will be time from identification of disease progression until death or censoring time (12 months)
- The overall response rate at 12 months will also be presented in each group.

1. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE

1.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer en France avec environ 28 000 décès par an (1). Malgré l'amélioration de la survie et de la qualité de vie par un traitement de 1^{ère} ligne de chimiothérapie à base de sels de platine et drogue de 3^{ème} génération, un grand nombre de patients progresse et bénéficie d'une 2^{ème} ligne de traitement. Trois molécules ont actuellement l'AMM en France (docetaxel : TAXOTERE®, permetrexed : ALIMTA® et erlotinib : TARCEVA®) ayant démontré un bénéfice modeste sur la survie (2).

Dans une étude pivot d'AMM, le docetaxel a été évalué *versus* des soins de confort chez des patients présentant un cancer bronchique non petites cellules (CBNPC) stade IIIB /IV antérieurement traité et de score de performance (PS) 0-2. Cette étude a démontré un gain de survie global (7 mois vs 4,6 mois) et de survie sans progression (SSP) (3).

Dans une étude de phase III, chez les patients présentant un CBNPC stade IV PS 0-2 progressif après une première ligne de chimiothérapie à base d'un doublet de sels de platine, il n'a pas été démontré de différence entre le docetaxel (75 mg/m² J1-J21) et le permetrexed (500mg/m² J1-J21) en ce qui concerne la médiane de survie (docetaxel : 8,3 mois et permetrexed : 7,9 mois p=non significatif) et la SSP (2,9 mois dans les 2 bras) (4). Dans cette étude, le permetrexed a présenté une moindre toxicité grade 3-4.

Suite aux résultats de l'étude de Scagliotti, l'AMM du permetrexed a été modifiée en 2008 pour être uniquement utilisé dans les CBNPC de type non épidermoïde (5).

L'erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase (iTK) de l'EGF (epidermal growth factor). La majorité des cancers épithéliaux de l'homme est marquée par l'activation fonctionnelle de facteurs de croissance et de récepteurs du facteur de croissance épidermique (famille EGFR). L'EGFR est un récepteur transmembranaire appartenant à une famille de quatre protéines associées : récepteur à l'EGF (EGFR ou ErbB-1/HER1), ErbB-2 (ou Neu/HER2), ErbB-3 (ou HER3) et ErbB-4 (ou HER4) (6). Dix types de ligands peuvent se lier sélectivement à chaque récepteur. Après la fixation d'un ligand à une chaîne unique EGFR, le récepteur forme un dimère qui déclenche l'activité tyrosine kinase par autophosphorylation responsable du déclenchement d'une série de signaux des voies intracellulaires.

Deux grandes voies de signalisation intracellulaires sont activées par l'EGFR :

- la voie Ras / Raf / MEK / MAPK, qui contrôle la transcription des gènes, la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S, la prolifération cellulaire
- la voie phosphatidylinositol 3,4,5 kinase (PI3K) / AKT, qui déclenche une cascade complexe de signaux anti-apoptotiques (4).

L'activation des voies de signalisation intracellulaire de l'EGFR engendre l'activation de la transcription de gènes spécifiques qui induisent la prolifération cellulaire, l'apoptose, l'invasion, la formation de métastase, et la stimulation de la néovascularisation tumorale (6). Il existe deux classes d'antagonistes de l'EGFR qui

sont utilisés en pratique clinique pour le cancer non à petites cellules du poumon : des petites molécules inhibitrices de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR (iTK) (erlotinib et le gefitinib) (7-8) et des anticorps monoclonaux anti-EGFR (8).

Gefitinib a été le premier agent anti EGFR qui a démontré une activité antitumorale importante chez les patients atteints d'un CBNPC en deuxième ligne (9). Toutefois, l'étude de phase III (ISEL) comparant le gefitinib à un placebo en tant que thérapie de deuxième ligne n'a pas démontré une amélioration de la survie (10). Cependant, l'étude INTEREST (essai randomisé de phase III comparant le docetaxel *versus* gefitinib dans le CBNPC traité antérieurement), a établi la non infériorité du gefitinib par rapport au docetaxel (11).

L'erlotinib a également clairement démontré son efficacité en deuxième ligne des CBNPC. Dans l'étude BR 21, étude de phase III randomisée, en double aveugle erlotinib contre placebo chez des patients atteints d'un CBNPC antérieurement traité, l'erlotinib a augmenté de façon significative la survie médiane de 2 mois par rapport à un placebo (6,7 mois vs 4,7 mois $p < 0,001$) (12).

L'analyse des études utilisant les iTK de l'EGFR ont mis en évidence des populations présentant des taux de réponses plus élevés : femmes, non fumeurs, adénocarcinomes et populations asiatiques. Le séquençage du gène de l'EGFR a retrouvé des mutations somatiques sur le domaine tyrosine kinase en particulier au niveau de l'exon 19 (del746_A750) ou d'une mutation ponctuelle dans l'exon 21 (L858R). Les tumeurs présentant ces modifications ont été très sensibles aux iTK de l'EGFR (13). Cependant, l'existence de ces mutations est faible dans la population caucasienne (5-15 %) (14) et les iTK de l'EGFR ont démontré un bénéfice en dépit de leur absence chez l'ensemble des patients présentant un CBNPC (15-16). A l'inverse, l'existence de mutations de l'exon 20 de l'EGFR ou la présence de mutation de KRAS confère une résistance intrinsèque aux iTK de l'EGFR.

La tolérance des iTK de l'EGFR est en générale bonne. Les principaux effets secondaires observés sont des rashes cutanés acnéiformes d'intensité modérée et des diarrhées rarement sévères (de très rares cas de pneumopathies interstitielles ont été rapportés chez des populations asiatiques).

Les principaux résultats des molécules validées en deuxième ligne des CBNPC sont résumés dans le tableau suivant :

Études	Bras	Taux de réponse en %	SSP en semaines	Survie médiane en mois	Survie à 1 an en %
TAX 317 (3)	D 100	7,1	12,3	5,9	19
	D 75	7,1	6,7	7,5	37
	BSC			4,6	11
TAX 320 (30)	D 100	10,8	8,5	5,5	21
	D 75	7,1	7,9	5,7	32
	V/I	0,8		5,6	19
JMEI (4)	D 75	8,8	12,6	7,9	29,7
	permetrexed	9,1	12,6	8,3	29,7
BR 21 (12)	Erlotinib	8,9	9,7	6,7	31
	BSC		8	4,7	21
Interest (11)	Gefitinib	9,1	2,2 mois	7,6	32
	D	7,6	2,7 mois	8	34

(SSP : survie sans progression ; D : docetaxel, V/I : vinorelbine/ifosfamide, BSC : soins de support)

1.2. HYPOTHESE DE RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS

La combinaison d'iTK avec une chimiothérapie standard de première ligne de CBNPC a été étudiée dans 4 essais randomisés de phase III (17-18-19-20). Dans ces études, l'administration concomitante d'un iTK de l'EGFR n'a pas amélioré la survie comparativement à la chimiothérapie seule. Un certain nombre d'études suggère que cet échec est probablement lié à un antagonisme possible entre les iTK de l'EGFR et les médicaments cytotoxiques (21). Les iTK de l'EGFR induisent un arrêt en phase G1 du cycle cellulaire ce qui protège les cellules contre les effets cytotoxiques des agents de chimiothérapie qui eux agissent essentiellement en phase M et G2 /S du cycle cellulaire (22). En revanche, l'administration séquentielle sur des modèles cellulaires d'iTK de l'EGFR suivant la chimiothérapie a démontré une plus grande efficacité que son administration concomitante (23). Les premiers résultats des études cliniques soutiennent cette hypothèse (24,25).

Dans l'étude de phase I/II de Davies associant le docetaxel (75 mg /m² J1-J21) à l'erlotinib (150 mg per os de J2 à J16) chez des patients présentant un CBNPC stade IIIB/IV (37patients) antérieurement traité a montré un taux de réponse de 35 %, un temps médian à la progression de 5,6 mois. Le profil de toxicité était acceptable (toxicité grade 3 / 4) : neutropénie 60 %, diarrhée 16 % infection 11 %, neutropénie fébrile 8 %, et rash cutané de grade I/II 88 % (24).

Récemment, Mok et ses collègues ont montré dans une étude randomisée de phase II de première ligne chez des patients présentant un CBNPC stade IIIB/IV, une amélioration de la SSP (29,4 semaines vs 23,4 semaines, p= 0,002, HR 0,47) et du taux de réponse (35,5 % vs 24,4 %) (objectifs secondaires) par l'utilisation séquentielle de l'erlotinib (J15 à J28) en combinaison avec la chimiothérapie par sels de platine (carboplatine AUC5 J1 ou cisplatine 75 mg/m² J1) - gemcitabine (1250 mg/m² J1-J8) *versus* chimiothérapie seule (maximum 6 cycles et poursuite de l'erlotinib jusqu'à progression dans le bras expérimental) (26). L'objectif principal qui était la non progression à 8 semaines ne montrait pas de différence entre les 2 groupes. Dans cette étude, l'adjonction séquentielle de l'erlotinib n'augmentait pas la toxicité hématologique et seule la toxicité cutanée était augmentée mais de faible intensité (uniquement 3 % de toxicité de grade III et 0 de grade IV).

Actuellement, les patients présentant un CBNPC de stade IV en progression après une première ligne de chimiothérapie à base d'un doublet de sels de platine peuvent bénéficier d'un traitement de seconde ligne qui a démontré un bénéfice de survie mais de faible amplitude. L'association du docetaxel et l'erlotinib de façon séquentielle semble permettre un gain d'efficacité. Cet essai a pour objectif de valider cette hypothèse chez ce type de patients.

1.3. JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES

Il n'existe pas à ce jour d'étude de phase II publiée sur l'efficacité et tolérance de l'association docetaxel erlotinib séquentiel en seconde ligne de CBNPC. Pour confirmer les résultats des études préliminaires de l'association docetaxel-erlotinib séquentiel en seconde ligne des patients porteurs de CBNPC, on propose une étude de phase II randomisée ouverte non comparative. Le critère principal de l'étude est la survie sans progression car il s'agit du marqueur le plus adapté dans ce type d'étude pour démontrer un bénéfice du bras expérimental. La méthodologie statistique utilisée est le plan de Simon à 2 étapes. Cette technique

s'effectue en 2 temps successifs et permet de rejeter de façon précoce le bras expérimental en cas d'inefficacité. Pour confirmer le choix des hypothèses statistiques d'efficacité du bras expérimental, les patients sont randomisés entre le bras expérimental et un bras de référence (docetaxel seul).

1.4. RAPPORT BENEFICE / RISQUE

Le bénéfice individuel et collectif attendu de cette étude est la démonstration d'un meilleur contrôle de la maladie chez les patients porteurs d'un CBNPC stade IV en progression après une première ligne de chimiothérapie standard avec une bonne tolérance par l'association docetaxel-erlotinb séquentiel. Les deux médicaments de ce protocole sont utilisés depuis de nombreuses années dans cette indication avec une bonne tolérance. Les patients inclus dans cette étude bénéficient d'une prise en charge habituelle de cette maladie tant au niveau clinique que des examens paracliniques. Les traitements actuels de seconde ligne des CBNPC ont démontré un bénéfice de survie mais de faible amplitude. La démonstration par cette étude d'une amélioration de la survie sans progression par le traitement du bras expérimental pourrait permettre un progrès dans le traitement de cette maladie (survie, qualité de vie) au pris d'une toxicité acceptable.

1.5. RETOMBÉES ATTENDUES

En cas de positivité de l'étude, il faudra confirmer ce résultat dans une étude de phase III.

2. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

2.1. OBJECTIF PRINCIPAL

Evaluer l'efficacité de l'association docetaxel (75 mg/m² J1-J21) - erlotinib séquentiel (150 mg/J de J2 à J16) (groupe 1) en terme de pourcentage de SSP à 15 semaines chez des patients porteurs d'un CBNPC récurrent ou réfractaire stade IV après une première ligne de chimiothérapie à base d'un doublet sels de platine et drogue de troisième génération (utilisation du bevacizumab possible) avec ou sans chimiothérapie de maintenance.

2.2. OBJECTIFS SECONDAIRES

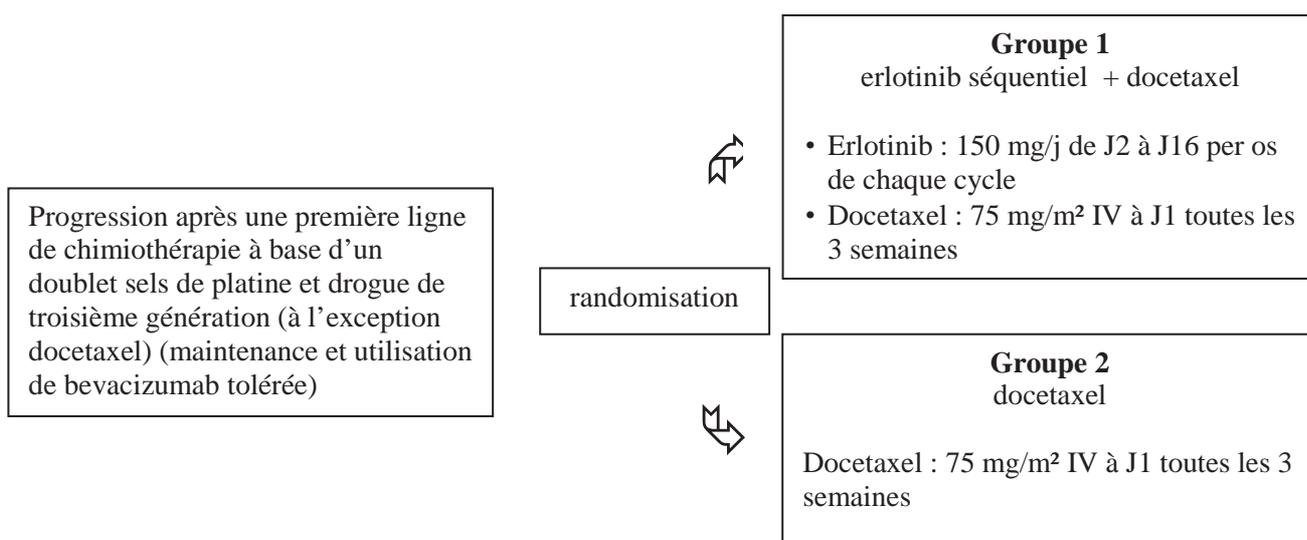
- Evaluer à 12 mois (fin du suivi) chez les patients traités par erlotinib séquentiel avec le docetaxel (groupe 1) et docetaxel seul (groupe 2) :
 - la SSP ;
 - la survie globale.
- Evaluer la SSP à 15 semaines dans le groupe 2.
- Evaluer le taux de réponse à 15 semaines de traitement chez les patients traités par erlotinib séquentiel avec le docetaxel (groupe 1) et docetaxel seul (groupe 2).
- Evaluer la toxicité toutes les 3 semaines chez les patients traités par erlotinib séquentiel avec le docetaxel (groupe 1) et docetaxel seul (groupe 2) durant le traitement.
- Evaluer la qualité de vie toutes les 6 semaines chez les patients traités par erlotinib séquentiel avec le docetaxel (groupe 1) et docetaxel seul (groupe 2).

3. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

3.1. SCHEMA DE LA RECHERCHE

Etude de phase II randomisée, ouverte, non comparative, multicentrique

Randomisation par minimisation sur les deux critères suivants, les centres de recrutements et la réponse au traitement de première ligne : réfractaire ou récurrent.



3.2. METHODES POUR LA RANDOMISATION

Une randomisation par minimisation sera mis en place grâce au support technique du Centre de Gestion des données.

Les effectifs des 2 groupes de traitement seront équilibrés avec un ratio de 1 : 1. Les critères de minimisations seront les suivants :

- centre de recrutement
- et sur la réponse au traitement de première ligne (réfractaire ou récurrent).

En pratique, la randomisation sera réalisée par voie électronique et gérée de manière centralisée et indépendante par le le Centre de Gestion des données. Il n'y aura pas d'insu du résultat de la randomisation.

Le premier patient sera randomisé dans l'un des deux groupes de traitement et, pour chaque patient suivant, l'allocation de traitement permettra de minimiser les écarts entre les groupes. Afin d'éviter la prédictibilité d'allocation du traitement en fonction des caractéristiques d'un sujet, une probabilité d'affectation de 90% en faveur de l'intervention qui minimisera le déséquilibre sera mis en place (facteur aléatoire 10%).

4. CRITERES D'ÉLIGIBILITE

4.1. CRITERES D'INCLUSION

- Sujet des deux sexes (les femmes en âge de procréer doivent avoir un moyen de contraception adéquat).
- CBNPC prouvé cytologiquement ou histologiquement (adénocarcinome, carcinome épidermoïde, carcinome à grandes cellules) de stade IV.
- Status mutationnel de l'EGFR : sauvage ou inconnu.
- Chimiothérapie systémique antérieure pour cancer bronchique à base d'un doublet sels de platine et drogue de troisième génération (à l'exception du docetaxel). L'utilisation en première ligne du bevacizumab est tolérée ainsi qu'une chimiothérapie de maintenance.
- Présence d'au moins une cible mesurable selon les règles du RECIST [annexe3], en territoire non irradié.
- Age strictement supérieur ou égal à 18 ans.
- PS 0, 1 ou 2 [annexe 4] sauf pour les patients d'âge > 74 ans où le PS doit être 0 ou 1.
- Espérance de vie supérieure à 12 semaines.
- Clairance de la créatinine \geq à 45 ml/mn calculée par la formule Cockcroft.
- Fonction hématologique normale : nombre absolu de polynucléaires neutrophiles $> 1.5 \times 10^9/l$ et/ou plaquettes $> 100 \times 10^9/l$, hémoglobine $> 9,5$ g/dl.
- Fonction hépatique normale : bilirubine $< 1,5$ x normale (x 3 si métastases hépatiques), TGO et TGP $< 2,5$ x normale (x 5 si métastases hépatiques), PAL $< 2,5$ x normale (x 5 si métastases hépatiques).
- Sont incluables les récurrences métastatiques en territoire non irradié des cancers bronchiques primitifs ayant fait l'objet antérieurement d'une exérèse chirurgicale ou d'un traitement local par radiothérapie externe, sous réserve d'une preuve cytologique ou histologique de la récurrence.
- En cas d'irradiation antérieure, celle-ci a inclus moins de 25 % du volume de la moelle osseuse.
- Les hommes doivent être chirurgicalement stériles ou accepter l'utilisation d'un moyen de contraception efficace durant et jusqu'à 6 mois après la période de traitement.
- Consentement éclairé informé, écrit et signé.
- Patient affilié ou bénéficiaire de la sécurité sociale

4.2. CRITERES DE NON INCLUSION

- PS > 2 , sauf pour les patients d'âge > 74 ans où PS ≥ 2 .
- Présence d'un autre cancer.
- Traitement antérieur par un agent anti EGFR ou docetaxel.
- Cancer à petites cellules, cancer bronchiolo-alvéolaire, cancer neuro-endocrine.
- HTA non contrôlée.

- Toute radiothérapie concomitante, sauf s'il s'agit d'une radiothérapie osseuse localisée à visée palliative.
- Autres pathologies sévères concomitantes : insuffisance cardiaque congestive, angor instable, arythmie significative ou antécédent d'infarctus dans les 12 mois précédents l'entrée dans l'essai.
- Métastases cérébrales symptomatiques.
- AVC dans les 6 mois précédents l'entrée dans l'essai.
- Troubles neurologiques ou psychiatriques empêchant la compréhension de l'essai.
- Neuropathie périphérique de grade ≥ 2 .
- État infectieux non contrôlé.
- Présence d'un troisième secteur liquidien significatif (pour exemple ascite ou épanchement pleural) qui ne peut être contrôlé par drainage ou d'autres procédures avant l'inclusion dans l'étude.
- Syndrome cave supérieur.
- Autre tare organique pouvant empêcher l'inclusion dans l'essai.
- Contre indication à la prise de corticostéroïde.
- Syndrome de malabsorption.
- Allergie à l'erlotinib ou à l'un de ses constituants.
- Allergie au docetaxel ou à l'un de ses constituants.
- Femme enceinte ou allaitante. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un moyen de contraception adéquat pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement
- Suivi du patient impossible.
- Personnes sous sauvegarde de justice (tutelle ou curatelle)
- Participation concomitante à un autre essai clinique.

4.3. MODALITES DE RECRUTEMENT

Patients pris en charge dans les centres coopératifs du GFPC en consultation ou hospitalisation.

5. TRAITEMENT ET PROCEDURE DE LA RECHERCHE

5.1. TRAITEMENT A L'ETUDE

- **Groupe 1** : docetaxel - erlotinib séquentiel :
 - docetaxel : 75 mg/m² IV à J1 de chaque cycle (toutes les 3 semaines)
 - erlotinib séquentiel : 150 mg/j per os de J2 à J16 de chaque cycle
- **Groupe 2** : docetaxel seul
 - docetaxel : 75 mg/m² IV à J1 de chaque cycle (toutes les 3 semaines).

La reconstitution des produits cytostatiques devrait être réalisée idéalement dans les unités de reconstitution centralisée. Dans tous les cas, la traçabilité des produits distribués devra être assurée chez tous les patients inclus. Avant chaque injection, seront effectués un examen clinique complet avec poids, calcul de la surface corporelle, PS, appréciation des masses tumorales cliniquement accessibles, une évaluation de la toxicité selon les critères NCI-CTC v4 [Annexe 3], un bilan biologique comportant NFP, ionogramme, créatininémie, bilan hépatique. Les patients devront être informés des signes et des risques d'une éventuelle neutropénie sévère et prévenir l'investigateur en cas de fièvre ou de tout problème intercurrent. Une NFP hebdomadaire est systématique et réalisée dans les 2 bras quelque soit le traitement chimiothérapique. Les durées d'hospitalisation et leurs causes seront systématiquement notées.

5.1.1. DOCETAXEL (TAXOTERE®) [RCP ANNEXE 6]

Classe pharmacothérapeutique : cytostatique (code ATC : L01CD02).

Modalités d'administration

Docetaxel (Taxotere®) à la dose de 75 mg/m² en une administration IV de 60 min aux J1 de chaque cycle de 21 jours (toutes les 3 semaines).

Prémédication

Un traitement per os de dexaméthasone 4 mg ou équivalent devra être pris 12 heures avant, au moment et 12 heures après la perfusion de docetaxel.

Adaptation des doses selon la toxicité hématologique

→ Niveau de dose de docetaxel :

100 %	75 mg / m ²
75 %	60 mg / m ²

→ Adaptation des doses en fonction de la numération précédent chaque cycle :

Polynucléaires neutrophiles / mm ³		Plaquettes / mm ³	Dose et reports
>1500	et	≥ 100 000	Traitement dans les délais prévus, adaptation de dose selon le nadir [⊠]
1000 < < 1500	ou	75 000 < < 100 000	Traitement dans les délais prévus, administration à la dose de 60 mg/m ²
< 1000	Et / ou	< 75 000	Traitement reporté d'une semaine*, dose adaptée au nadir du cycle précédent

*Numération à réaliser jusqu'à ce que les polynucléaires soient $\geq 1.5 \times 10^9/l$; report maximal de deux fois une semaine ; au-delà, arrêt du traitement de l'étude.

⊠ nombre le plus bas de polynucléaires neutrophiles ou plaquettes au cours du cycle

→ Adaptation des doses en fonction du nadir de la NFP à chaque cycle

Nadir des plaquettes (/mm ³)		Nadir des PNN (/mm ³)	Pourcentage de la dose du cycle précédent
≥ 50 000	et	≥ 500	100 %
≥ 50 000	et	< 500 moins de 5 jours sans fièvre	100%
≥ 50 000	et	< 500 plus de 5 jours sans fièvre	75 %
Quelque soit le taux	et	< 1000 + fièvre $\geq 38^{\circ}5$ C	75 %
< 50 000	et	Quelque soit le taux	75 %
< 50 000 avec saignement	et	Quelque soit le taux	Arrêt traitement de l'étude
Récidive d'une toxicité (CTCAE) de grade 3 ou 4 après réduction de doses		Récidive d'une toxicité (CTCAE) de grade 3 ou 4 après réduction de doses	Arrêt traitement de l'étude

CTCAE = Common Terminological Criteria for Adverse Events.

Adaptation des doses selon la toxicité non-hématologique

- Réactions d'hypersensibilité

Une surveillance du patient en termes de tension artérielle et de la fréquence cardiaque doit être réalisée les 10 premières minutes après le passage de la perfusion de docetaxel. Le centre doit être équipé de matériels de réanimation médicale.

Si une réaction apparaît, un traitement spécifique doit être rapidement entrepris. Il s'agit du traitement d'un choc anaphylactique ou d'un bronchospasme aigu.

- Allergies au docetaxel
 - Symptômes légers : réaction cutanée (prurit, rash).

Diminuer la vitesse du passage de la perfusion, surveillance du patient. Terminer la perfusion jusqu'à la dose initialement prévue. Renforcer la prémédication pour les cycles suivants.

- Symptômes modérés : prurit généralisé, rash plus sévère et dyspnée, hypotension mais avec une pression systolique > 80.

Arrêter la perfusion de docetaxel, donner des anti-histaminiques et des corticoïdes IV.

Pour les cycles suivants, utiliser des stéroïdes IV, des anti-histaminiques IV en supplément de la prémédication prévue

- Symptômes sévères : bronchospasme, urticaire généralisée, hypotension, angio-oedème.

Arrêter la perfusion de docetaxel, administrer des antihistaminiques et corticoïdes IV. Eventuellement adrénaline IV ou bronchodilatateur selon l'indication.

Il est possible de réaliser une nouvelle perfusion de docetaxel après une prémédication adaptée et en renforçant la prémédication initialement prévue.

- **Troubles digestifs**

- nausées, vomissements : des anti-émétiques doivent être donnés chez ces patients. Ils sont adaptés aux habitudes de chaque équipe.

- diarrhées : il est conseillé d'utiliser du Loperamide 4 mg suivant le 1er épisode, puis 2 mg après chaque nouvel épisode.

Si malgré ce traitement une diarrhée de grade III apparaît, la dose doit être réduite à 60 mg/m².

Si malgré cette dose un nouvel épisode de toxicité diarrhéique de grade ≥ III apparaît, arrêt du traitement de l'étude.

- **Stomatite**

En cas de stomatite de grade III, il faut réduire la dose de 75 à 60 mg/m².

En cas de stomatite de grade IV, arrêt du traitement de l'étude.

- **Neuropathie périphérique**

En cas de symptômes présentés par le patient, la modification de dose est la suivante :

- grade ≤ 1 : pas de changement
- grade 2 : réduction à 60 mg/m²
- grade 3 : arrêt du traitement de l'étude.

- **Toxicité cutanée**

- grade 0, 1, 2 : pas de changement
- grade 3 : la chimiothérapie sera retardée jusqu'à ce que le patient revienne en grade 1, avec un délai maximum de deux semaines. S'il n'y a pas de retour à une toxicité de grade 1 au bout des deux semaines, arrêt du traitement de l'étude.

- **Toxicité hépatique**

TGO-TGP	Phosphatase alcaline	Modification de dose
< 1,5 x N	≤ 5 x N	Pas de modification de dose
> 1,5 x N mais ≤ 2,5 x N	≤ 2,5 x N	Pas de modification de dose
> 2,5 x N et ≤ 5 x N	≤ 2,5 x N	Dose retardée de maximum 2 semaines. S'il n'y a pas de retour à une valeur de TGO-TGP < 2,5 x N, la dose est diminuée à 60 mg/m ²
> 1,5 x N et < 5 x N	> 2,5 x N et < 5 x N	Dose retardée de 2 semaines. S'il n'y a pas retour à la normale des TGO-TGP et/ou des phosphatases alcalines à 2,5 x N, la dose est diminuée à 60 mg/m ²
> 5 x N	> 5 xN	La dose est retardée de 2 semaines. S'il n'y a pas de retour à la normale, les TGO-TGP et/ou des phosphatases alcalines < 2,5 x N, arrêt du traitement de l'étude

- **Rétention de liquide**

Aucune réduction de dose n'est programmée. Il faut simplement surveiller le patient, notamment au niveau du poids. La prescription de furosémide est conseillée. La surveillance du malade sera basée sur sa tolérance clinique. Les patients ayant une rétention de liquide ≥ 3 arrêt traitement de l'étude.

- **Autres effets toxiques**

En cas de toxicité de grade 2, administration d'un traitement symptomatique jusqu'à ce que les patients reviennent en grade 1.

En cas de toxicité de grade 3, le docetaxel sera retardé jusqu'à un retour au grade 1. Si la perfusion doit être refaite, un traitement approprié avec réduction de doses est conseillé.

Principaux effets secondaires du docetaxel :

- Neutropénie
- Thrombopénie
- Anémie
- Infections
- Réactions d'hypersensibilité
- Réaction cutanées
- Altération des ongles
- Nausées

- Vomissements
- Rétention hydrique
- Arythmie cardiaque
- Elévations des transaminases
- Alopécie
- Asthénie
- Myalgies
- Détresse respiratoire
- Pneumopathie interstitielle.

5.1.2. ERLOTINIB (TARCEVA®) [RCP ANNEXE 7].

Classe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique (code ATC : L01XE03).

Modalités d'administration

L'erlotinib (Tarceva®) est disponible en comprimés pelliculés de 100 mg et 150 mg. La posologie quotidienne (de J2 à J16 inclus de chaque cycle) de l'erlotinib est de 150 mg à prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

Pharmacocinétique

Après administration orale, la concentration plasmatique maximale est atteinte environ 4 heures après celle-ci. La biodisponibilité a été estimée à 59 % chez le volontaire sain. La biodisponibilité peut être augmentée par la présence d'aliments. Après son absorption, l'erlotinib est fortement lié (environ 95 %) aux protéines plasmatiques (albumine et alpha-1 glycoprotéine acide). La fraction libre est voisine de 5 %. Le volume moyen de distribution de l'erlotinib est de 232 litres. L'erlotinib diffuse dans les tissus tumoraux chez l'homme.

L'erlotinib est métabolisé par les cytochromes hépatiques chez l'homme, principalement par le CYP3A4 et, à un moindre degré, par le CYP1A2. Les métabolites et des quantités traces d'erlotinib sont principalement excrétés dans les fèces (>90%), l'élimination rénale ne représentant qu'une faible proportion d'une dose administrée par voie orale. La clairance moyenne apparente est de 4,47 l/h et la demi-vie médiane de 36,2 heures. Le délai d'obtention de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques devrait être voisin de 7-8 jours. Aucune relation significative entre la clairance apparente prévue et l'âge, le poids corporel, le sexe et l'origine ethnique des patients n'a été observée. En revanche, la clairance est augmentée de 24 % chez les fumeurs. L'erlotinib est principalement éliminé par le foie. Aucune donnée sur la modification des paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou des métastases hépatiques. Cependant, l'augmentation de la bilirubine plasmatique a été associée à une diminution de la clairance de l'erlotinib. Moins de 9 % de l'erlotinib et ses métabolites sont excrétés par voie rénale. Lors des études de pharmacocinétique, il n'a pas été montré de relation entre la clairance de la créatinine et la clairance de l'erlotinib. Il est conseillé aux patients fumeurs d'interrompre

leur tabagisme en raison d'une possible diminution des concentrations plasmatiques d'erlotinib liée au tabagisme.

Il n'existe pas d'études appropriées sur l'utilisation de l'erlotinib chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproduction. En conséquence, l'erlotinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si le bénéfice attendu justifie le risque pris pour le fœtus. La mise en place d'une méthode efficace de contraception est recommandée pendant le traitement et pendant au moins les 2 semaines qui suivent la fin de celui-ci. En l'absence de données sur l'excrétion de l'erlotinib dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé lors du traitement.

Effets indésirables de l'erlotinib

Lors des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des éruptions cutanées (75 %) et des diarrhées (54 %). La plupart de ces effets ont été de grade 1/2 et n'ont pas nécessité d'intervention spécifique. Des éruptions cutanées et des diarrhées de grade 3/4 sont survenues chez respectivement 9 % et 6 % des patients traités par erlotinib et ont conduit à des sorties d'étude chez 1 % des patients. Une réduction de la posologie a été nécessaire en raison d'une éruption cutanée ou d'une diarrhée chez respectivement 6 % et 1 % des patients. Lors d'un essai clinique (BR 21) randomisé, en double aveugle, contrôlé mené chez 731 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique en échec après au moins un traitement de chimiothérapie [12], le délai moyen de survenue des éruptions cutanées a été de 8 jours et celui des diarrhées de 12 jours. Les effets indésirables survenus plus fréquemment (≥ 3 %) dans le groupe erlotinib par rapport au groupe placebo dans l'étude BR 21, et chez au moins 10 % des patients du groupe erlotinib sont résumés par grade NCI-CTC (National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria) dans le tableau 3 [12].

Des cas de *pneumopathie interstitielle*, dont certains fatals, ont été décrits chez des patients traités par erlotinib pour un CBNPC ou pour d'autres tumeurs solides à un stade avancé.

Au cours de l'étude pivot BR 21 dans le CBNPC [12], l'incidence des cas de pneumopathie interstitielle (0,8 %) a été identique dans les groupes erlotinib et placebo. L'incidence globale chez l'ensemble des patients traités par erlotinib au cours des études cliniques a été d'environ 0,6 % et de 0,2 % chez les patients recevant un placebo.

Chez les patients avec suspicion de pneumopathie interstitielle, les diagnostics mentionnés incluaient notamment : pneumonie, pneumopathie interstitielle, affection pulmonaire interstitielle, bronchiolite obstructive, fibrose pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë et infiltration pulmonaire. La plupart des cas ont été associés à des facteurs de confusion ou favorisant tels qu'une chimiothérapie concomitante ou antérieure, des antécédents de radiothérapie, une lésion préexistante du parenchyme pulmonaire, des métastases pulmonaires ou des infections respiratoires.

Compte tenu de ces cas, une surveillance accrue doit être mise en œuvre afin de permettre une systématisation de la démarche en vue d'une part d'un diagnostic positif de pneumopathie interstitielle, et d'autre part, d'un diagnostic étiologique. La survenue ou l'aggravation d'une dyspnée doit faire rechercher de principe l'apparition d'une pneumopathie interstitielle par un cliché thoracique et un scanner

thoracique si nécessaire. Si les investigations radiologiques font suspecter l'existence d'une pneumopathie interstitielle, la prise d'erlotinib doit être interrompue durant le temps nécessaire à la pratique d'examen complémentaires (fibroscopie bronchique avec lavage alvéolaire) destinés à préciser l'origine de la pneumopathie interstitielle (infectieuse, progression néoplasique sous forme de lymphangite carcinomateuse...) et le rôle éventuel de l'erlotinib dans la genèse de la pneumopathie. En cas de suspicion avérée de toxicité pulmonaire liée au traitement, l'erlotinib doit être interrompu définitivement. ; une corticothérapie est conseillée une fois l'hypothèse d'une origine infectieuse exclue.

Diarrhée

Des cas de diarrhée sont survenus chez environ 50 % des patients traités par erlotinib. La diarrhée induite par l'erlotinib peut être habituellement contrôlée par le lopéramide. En cas de diarrhée de grade CTC 1 ou 2, le lopéramide peut être utilisé à la demande sans autre nécessité de traitement symptomatique. En cas de diarrhée de grade CTC 3 ou 4, l'erlotinib doit être interrompu pour une période au maximum de 14 jours et un traitement symptomatique instauré (loπέramide, réhydratation si nécessaire). En cas de diarrhée entraînant un rétentissement hémodynamique, une sortie d'essai doit être envisagée.

Affections hépatobiliaires

Des anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques (dont des augmentations de l'alanine aminotransférase [ALAT], de l'aspartate aminotransférase [ASAT] et de la bilirubine) ont été fréquemment observées. Ces troubles ont été le plus souvent d'intensité légère à modérés et transitoires ou associés à des métastases hépatiques.

Affections oculaires

Des cas de kératite ont été fréquemment observés lors des essais cliniques. Un cas isolé d'ulcère de la cornée a été observé comme complication d'une inflammation cutanéomuqueuse chez un patient recevant erlotinib associé à une chimiothérapie. Des larmes artificielles sont conseillées en cas de toxicité de grade 2 ou 3.

Tableau 3 : Événements indésirables survenus plus fréquemment ($\geq 3\%$) sous erlotinib que sous placebo et chez $\geq 10\%$ des patients du groupe erlotinib lors de l'étude BR 21

Grade NCI-CTC	Erlotinib N=485			Placebo N=242		
	Tout grade	3	4	Tout grade	3	4
	%	%	%	%	%	%
Total des patients avec tout événement indésirable	99	40	22	96	36	22
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>						
Éruption	75	8	<1	17	0	0
Prurit	13	<1	0	5	0	0
Sècheresse cutanée	12	0	0	4	0	0
<i>Affections gastro-intestinales</i>						
Diarrhée	54	6	<1	18	<1	0
Nausées	33	3	0	24	2	0
Vomissements	23	2	<1	19	2	0
Stomatite	17	<1	0	3	0	0
Douleurs abdominales	11	2	<1	7	1	<1
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>						
Asthénie	52	14	4	45	16	4
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>						
Anorexie	52	8	1	38	5	<1
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>						
Dyspnée	41	17	11	35	15	11
Toux	33	4	0	29	2	0
<i>Infections et infestations</i>						
Infection	24	4	0	15	2	0
<i>Affections oculaires</i>						
Conjonctivite	12	<1	0	2	<1	0
Kératoconjonctivite sèche	12	0	0	3	0	0

Toxicité cutanée

La toxicité cutanée s'exprime le plus souvent par la survenue de rashes parfois acnéiformes, pouvant bénéficier d'un traitement local par topiques, antibiotiques, parfois corticoïde, ou d'un traitement général par antibiotiques (cyclines), antihistaminiques. En cas de rash sévère, le traitement par erlotinib peut être interrompu pendant quelques jours sans excéder une période de 14 jours, puis repris à la posologie réduite de 100 mg/jour.

Nausées - Vomissements

Les nausées ou vomissements induits par la prise d'erlotinib sont rarement sévères et peuvent être traités de manière symptomatique. La prise d'erlotinib peut être répétée en cas de vomissement survenant dans les 30 minutes suivant la prise.

Ajustement des doses et interruption de la prise d'erlotinib

La survenue d'un effet indésirable peut nécessiter une réduction de dose ou une interruption de la prise d'erlotinib. Lorsqu'une réduction de dose est nécessaire, il est recommandé de diminuer la dose à 100 mg. L'interruption de la prise d'erlotinib constitue le moyen principal d'adaptation du traitement en cas de toxicité sévère (suspicion de pneumopathie, diarrhée sévère, nausées intenses, vomissements, anorexie,

déshydratation). Cette interruption est autorisée mais ne doit pas dépasser une période de 14 jours consécutifs. En cas de toxicité se prolongeant au-delà d'une période de 14 jours et ne permettant pas la reprise de l'erlotinib, celui-ci doit être définitivement interrompu.

La prise d'erlotinib sera effectuée uniquement de J2 à J16 de chaque cycle s'il y a eu injection de docetaxel (quelque soit la dose).

En cas d'arrêt de l'Erlotinib (quelque soit la cause), mais possibilité de poursuivre le Docetaxel, il est autorisé de poursuivre le Docetaxel au dose et séquence définies par le protocole. Les évaluations seront effectuées comme prévu par le protocole.

5.2. CIRCUIT DES PRODUITS

5.2.1. FOURNITURE DES PRODUITS

Le protocole comporte des médicaments utilisés en pratique courante, qui ont tous l'AMM pour l'indication dans laquelle ils sont donnés, c'est-à-dire des traitements de 2^{ème} ligne.

Le **Docetaxel**, largement utilisé depuis de nombreuses années (ampoules à 20 et 80 mg) sera prélevé sur le stock de la pharmacie de chaque centre.

La dispensation sera assurée par le pharmacien hospitalier, nominativement au patient, de façon à assurer dans des conditions optimales la traçabilité des unités thérapeutiques.

Le patient recevra toutes les trois semaines (en dehors des adaptations d'administration ou de doses) le Docetaxel, adapté à la surface corporelle et selon la posologie du protocole.

L'Erlotinib (gélules à 100 et 150 mg), malgré son AMM sera fourni par le laboratoire Roche.

Le laboratoire assurera le conditionnement, l'étiquetage, l'expédition et la gestion du produit dans l'étude.

Chaque centre disposera d'une boîte d'avance, permettant de démarrer rapidement le traitement.

La gestion sera centralisée par le laboratoire Roche qui réapprovisionnera les pharmacies.

La dispensation sera pratiquée par la pharmacie de chaque centre à partir d'ordonnances spécifiques.

Les produits non utilisés seront retournés ensuite à cette pharmacie, puis centralisés par le laboratoire Roche.

5.2.2. STOCKAGE DES PRODUITS

Les produits se conservent à température ambiante dans leur conditionnement d'origine.

6. TRAITEMENTS ET PROCEDURES ASSOCIE(E)S

6.1. TRAITEMENTS/PROCÉDURES ASSOCIÉ(E)S AUTORISÉ(E)S

Tout traitement jugé nécessaire au patient est accepté durant l'étude (antiémétiques, antibiotiques, corticoïdes). Aucun traitement ne sera contre indiqué.

- **Antiémétiques**

Ils seront systématiquement associés à chaque injection de chimiothérapie selon les habitudes de chaque centre. Il est conseillé d'utiliser des sétrons associés à des corticoïdes.

- **Facteurs de croissance**

G-CSF : Compte-tenu des adaptations de doses prévues, et du fait que le risque de survenue d'une neutropénie fébrile sous docetaxel est inférieur à 10 %, selon les recommandations de l'EORTC (27), l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques n'est pas recommandée en prophylaxie primaire. Leur utilisation en prophylaxie secondaire de la neutropénie fébrile ou à titre curatif est possible, et dans cette indication le lenograstime peut être utilisé.

EPO : on propose une correction systématique de l'anémie par l'érythropoïétine (EPO) à partir d'un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 11 g/dl sans dépasser 12 g/dl. De ce fait un traitement par EPO sera débuté dès la première NFS montrant un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 11 g/100ml.

En cas de taux d'hémoglobine compris entre 11 et 12 g/dl il est possible de recourir à l'EPO s'il existe des facteurs de risque associés de mauvaise tolérance de l'anémie, tels que des réserves cardio-respiratoires limitées, une maladie coronarienne, un angor symptomatique, ou une diminution des capacités physiques.

Le choix de la molécule et le rythme d'administration est laissé à la discrétion de l'investigateur mais doit se faire selon le respect des AMM et des recommandations de l'EORTC (28).

Une évaluation biologique du statut en fer des patients doit être effectuée. Si une supplémentation en fer est recommandée, celle-ci doit être administrée par voie intraveineuse selon les **Standards Options Recommendations 2007** mises à jour en décembre 2007 concernant l'indication du fer en association avec les Agents Stimulants l'Erythropoïèse (29). L'évaluation de la réponse au traitement se fera 4 semaines après la première injection, puis toutes les 4 semaines.

- **Les transfusions sanguines**

Elles sont autorisées durant l'étude.

6.2. TRAITEMENTS/PROCÉDURES ASSOCIÉ(E)S INTERDIT(E)S

Aucun autre traitement anticancéreux n'est autorisé durant la période de l'essai, hormis l'utilisation d'une radiothérapie à visée antalgique sur une lésion osseuse.

7. CRITERES DE JUGEMENT

7.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le critère de jugement principal sera la SSP évaluée à 15 semaines par rapport à l'inclusion dans le groupe de patient traité par l'association erlotinib séquentiel et docetaxel.

L'évaluation sera réalisée en fonction des critères du RECIST [annexe 3]. 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 le critère principal et les critères secondaires de jugement.

Dans le cadre de cet essai, le critère principal est la SSP à 15 semaines dans le groupe expérimental docetaxel-erlotinib séquentiel défini à partir de la date d'inclusion jusqu'à la date de progression documentée, ou de décès quelque soit la cause.

Les résultats seront exprimés en intention de traiter (rapport du nombre de patients répondeurs ou stables sur la totalité des patients inclus dans chaque bras). En cas d'arrêt de traitement en raison de toxicité, le patient sera suivi comme défini par le protocole jusqu'à documentation de la progression.

7.2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

- **Critères de jugement secondaires** dans les 2 groupes :

Un décès quelle qu'en soit la cause durant le traitement sera considéré comme un échec

- La SSP à 12 mois
- La survie globale à 12 mois
- Le taux de réponse à la 15^{ème} semaine de traitement (EVA 4) selon les critères RECIST [annexe 3].
La date d'origine sera la date d'inclusion dans l'étude
- Profil de tolérance (critère NCIC-CTC version 4.0) [annexe12] toutes les 3 semaines
- Qualité de vie (échelle EQ5D [annexe 9]) toutes les 6 semaines et la 15^{ème} semaine de traitement (EVA 4)
- La SSP à la 15^{ème} semaine de traitement dans le groupe 2

- **Définition des cibles évaluables**

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

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

- **Définition de la réponse par cible**

Définition de la réponse objective sur les lésions cibles selon les critères RECIST [annexe 3] :

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

Définition de la réponse objective sur les lésions non cibles :

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

Evaluation de la réponse globale :

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

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) | 5/ Décès précoce de cause néoplasique |
| 2/ Réponse partielle (RP) | 6/ Décès précoce de cause toxique |
| 3/ Maladie stable (ST) | 7/ Décès précoce d'autre cause |
| 4/ Progression (PG) | 8/ Inconnu (non évaluable, données insuffisantes) |

8. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

8.1. CALENDRIER DE LA RECHERCHE

- Début des inclusions : dès autorisation du promoteur
- Durée de la période d'inclusion : 24 mois
- Durée de participation de chaque patient : 12 mois

- Durée totale de la recherche : 36 mois

L'étude sera réalisée en deux étapes : ceci implique une première inclusion de 25 patients évaluable dans le groupe erlotinib séquentiel - docetaxel pour satisfaire au nombre de sujets nécessaires pour l'étape I. Le passage à la 2^{ème} étape se fera si à l'analyse de la SSP à 15 semaines au moins 12 patients n'ont pas progressé. La réalisation de la deuxième étape comportera l'inclusion de 41 nouveaux patients dans le groupe erlotinib séquentiel - docetaxel.

8.2. TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PATIENT

	Pré inclusion EVA 1	Inclusion T 0	Visite à chaque cycle	J42 EVA 2	J84 EVA 3	J105 EVA 4	J147 EVA 5	Puis visite toutes les 6 semaines (EVA X°) jusqu'à progression ou 12 mois
Consentement éclairé	✓ (J-7)	✓						
Examen clinique ¹	✓(J-7)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bilan biologique ²	✓(J-7)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Dosage des β HCG	✓(J-7)							
Examens para cliniques								
Radiographie pulmonaire ³	✓(J-7)		✓	✓	✓	✓	✓	✓
TDM thorax	✓(J-30)			✓	✓	✓	✓	✓
TDM abdominale	✓(J-30)			✓°	✓°	✓°	✓°	✓°
TDM ou IRM cérébral	✓(J-30)			✓	✓	✓	✓	✓
Scintigraphie osseuse ou TEP scan	✓(J-30)			✓°	✓°	✓°	✓°	✓°
Questionnaire de qualité de vie	✓(J-7)	✓		✓	✓	✓	✓	✓
Evaluation de la toxicité φ			✓	✓	✓	✓	✓	✓
ECG		✓		✓	✓	✓	✓	✓

¹ Examen clinique : poids, taille , performans status

² Bilan biologique hebdomadaire : NFS, plaquette, bilan hépatique, ionogramme sanguin, urée, créatinine, calcémie, LDH

³ Radiographie pulmonaire effectuée à chaque J1 de chaque cycle

φ Evaluation de la toxicité à chaque cycle de chimiothérapie

✓° Examen à effectuer selon les cibles d'évaluation choisis

EVA : évaluation

8.3. VISITE DE PRE-INCLUSION

La visite de pré-inclusion (ou visite de sélection) sera effectuée lors d'une consultation chez tous les patients potentiels et permettra de vérifier l'éligibilité des patients à l'essai avec l'examen des critères d'inclusion et de non-inclusion.

Elle a lieu entre 20 jours et 2 jours avant la visite d'inclusion.

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

8.4. VISITE D'INCLUSION

Lors de la visite d'inclusion, si les critères d'inclusion et de non-inclusion du patient sont validés par le médecin investigateur et si le patient a donné son consentement, le médecin investigateur peut procéder à la randomisation du patient. En cas d'accord de participation, le patient et le médecin doivent inscrire leurs noms et prénoms en clair, dater et signer le formulaire de consentement.

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

- Un exemplaire de la note d'information et du consentement signé est remis au patient.
- L'exemplaire original est conservé par le médecin investigateur (même en cas de déménagement du patient pendant la durée de la recherche) dans un lieu sûr inaccessible à des tiers, pour une durée de 30 ans après la fin de la recherche.
- A la fin des inclusions ou au plus tard à la fin de la recherche, un exemplaire de chaque formulaire de consentement est transmis au promoteur ou à son représentant selon des modalités communiquées en temps utile aux investigateurs.

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

Au cours de la visite d'inclusion, le médecin investigateur recueille les données habituelles dans la prise en charge des CBNPC que se soient cliniques, radiologiques ou biologiques.

- Examen clinique :

Interrogatoire du patient concernant ses antécédents médicaux, ses autres pathologies associées, l'histoire de la maladie cancéreuse en particulier le traitement de première ligne de chimiothérapie, la réponse à ce traitement, la durée de la réponse au traitement (à partir de l'arrêt de traitement de première ligne), les signes fonctionnels en rapport avec cette maladie, les traitements médicamenteux concomitants.

Examen clinique complet avec en particulier le poids, la taille, le Performance Status [annexe 4], la température, les constantes hémodynamiques (fréquence cardiaque, pression artérielle), l'examen neurologique, l'examen tumoral avec mensuration des lésions cliniques (adénopathie par exemple).

- Questionnaires de qualité de vie [annexe 9]

- Biologie :

NFP, ionogramme sanguin, créatininémie avec calcul de la clearance de la créatinine selon la formule cockcroft , TGO, TGP, bilirubine, PAL, gamma GT, LDH (réalisé dans les 8 jours précédant le début du traitement).

- Bilan radiologique (réalisé dans les 4 semaines précédant l'inclusion) :
 - Radiographie pulmonaire face et profil
 - Scanner thoracique
 - Echographie abdominale et/ou scanner abdominal (ce dernier est systématique en cas d'anomalie échographique)
 - Scanner ou IRM cérébral
 - Scintigraphie osseuse et/ou clichés osseux et/ou TEP-TDM (TEP-TDM recommandé)
 - ECG

8.5. RANDOMISATION

Lorsqu'un investigateur souhaite effectuer la randomisation/l'inclusion après avoir vérifié l'éligibilité du patient, il se connecte sur le site Internet : <https://www.statitec-online.com/CSOnline/>

L'investigateur complète la page web « randomisation » après avoir préalablement confirmé tous les critères d'éligibilité du patient sur le site. Après validation du contenu, la randomisation/l'inclusion est effectuée et le site communique immédiatement à l'investigateur le numéro unique du patient dans la recherche, le résultat de la randomisation, en particulier le groupe de traitement au patient.

Les patients sont randomisés entre :

- groupe 1 : docetaxel- erlotinib séquentiel ;
- groupe 2 : docetaxel seul

Le pharmacien sera également destinataire de l'avis de la randomisation.

DEBUT DU TRAITEMENT

Le nombre de jours entre la randomisation et le début du traitement doit être inférieur à 5.

8.6. VISITES DE SUIVI

Toutes les 3 semaines :

- examen clinique, PS, radiographie pulmonaire, recueil des toxicités selon l'échelle du National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 4.0 (annexe 12).
- Bilan biologique hebdomadaire : NFS plaquettes, ionogramme sanguin, urée, créatinine, TGO, TGP, PAL, GGT, Bilirubine totale et conjuguée.

L'évaluation systématique du critère principal : EVA 2 à J42, EVA 3 à J84, EVA 4 à J105 (évaluation de SSP) puis toutes les 6 semaines (EVA 5.. .) comprend :

- Examen clinique, PS, radiographie pulmonaire, ECG

- Bilan biologique : NFS plaquettes, ionogramme sanguin, urée, créatinine, TGO, TGP, PAL, GGT, Bilirubine totale et conjuguée
- Répétition des examens permettant l'évaluation des lésions mesurables.
- Questionnaires de qualité de vie

Ce bilan pourra être avancé en cas de progression suspectée.

En cas de sortie d'étude quelle qu'en soit la raison hors décès (progression, toxicité, ...), un bilan tumoral identique sera réalisé afin d'évaluer la situation carcinologique du patient.

Schéma de suivi [annexe 10].

8.7. VISITE DE FIN DE LA RECHERCHE

A 12 mois après leur inclusion, l'ensemble des patients vivants bénéficieront d'une visite d'évaluation définie par l'étude (EVA 12 mois).

8.8. REGLES D'ARRET DE LA RECHERCHE POUR UN PATIENT

- Toxicité prévue par le protocole (grade > 2 hormis toxicité hématologique) ou jugée inacceptable.
- Progression documentée de la maladie
- Arrêt du traitement jugé dans l'intérêt du patient par le médecin investigateur
- Refus du patient de poursuivre l'essai.

En cas d'arrêt de traitement en raison de toxicité, l'EIG sera suivi jusqu'à sa résolution ou stabilisation à un niveau jugé acceptable ou un retour à l'état antérieur même si le patient est sorti de l'essai.

Aucun nouveau traitement anti-tumoral ne sera débuté avant documentation de la progression tumorale. Le traitement administré alors est décidé par le médecin en charge du patient.

Après l'arrêt du traitement, les patients seront suivis pour la survie globale.

8.9. CONTRAINTES LIEES A LA RECHERCHE ET INDEMNISATION EVENTUELLE DES SUJETS/PATIENTS

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

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

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

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

9. GESTION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES ET DES FAITS NOUVEAUX

9.1. DEFINITIONS

Événement indésirable (article R.1123-39 du code de la santé publique)

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Événement indésirable grave (article R.1123-39 du code de la santé publique et guide ICH E2B)

Tout événement indésirable qui :

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

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

L'expression «mettre en danger la vie» est réservée à une menace vitale immédiate, au moment de l'événement indésirable, et ce, indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapie correctrice ou palliative.

Certaines circonstances nécessitant une hospitalisation ne relèvent pas du critère de gravité « hospitalisation/prolongation d'hospitalisation » comme :

- admission pour raison sociale ou administrative,
- hospitalisation prédéfinie par le protocole,
- hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant la recherche,
- passage en hôpital de jour,
- chirurgie ambulatoire.

Effet indésirable inattendu (article R.1123-39 du code de la santé publique)

Tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans les dossiers de demande d'avis au CPP et de demande d'autorisation à l'autorité compétente.

Fait nouveau (arrêté du 24 mai 2006)

Nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications des documents relatifs à la recherche, de la conduite de la recherche ainsi que, le cas échéant, dans l'utilisation du produit.

9.2. DESCRIPTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES ATTENDUS

Les événements indésirables graves attendus dans le cadre du protocole sont ceux :

- liés au traitement à l'étude (RCP ou brochure investigateur),
- liés à la recherche (médicaments associés de manière systématique ou en cas de besoin),
- liés à l'évolution de la maladie (décès dû à la maladie, rechute...),
- liés à la technique appliquée dans la recherche,

y compris les résultats d'analyses anormaux déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes. Tout événement indésirable grave ne figurant pas dans la liste des événements attendus est qualifié d'inattendu.

9.2.1. EFFETS INDESIRABLES LIES AU DOCETAXEL (TAXOTERE®)

Les effets indésirables le plus fréquemment observés lors de l'utilisation de docetaxel en monothérapie sont : neutropénie (réversible et non cumulative ; la médiane d'apparition du nadir ainsi que la durée médiane de neutropénie sévère ($< 500/\text{mm}^3$) ont été de 7 jours, anémie, alopecie, nausées, vomissements, stomatites, diarrhées et asthénie.

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment observés avec le docetaxel :

Affections du système nerveux :

L'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère nécessite une réduction de dose

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

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

Affections du système immunitaire :

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

Principaux effets indésirables du docetaxel 75 mg/m² en monothérapie :

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

9.2.2. EFFETS INDESIRABLES LIES A L'ERLOTINIB (TARCEVA®)

Événements indésirables survenus plus fréquemment ($\geq 3\%$) sous erlotinib que sous placebo et chez $\geq 10\%$ des patients du groupe erlotinib lors de l'étude BR.21

Grade NCI-CTC	Erlotinib, N = 485			Placebo, N = 242		
	Tout grade	3	4	Tout grade	3	4
Terme préféré MedDRA	%	%	%	%	%	%
Total des patients avec EI	99	40	22	96	36	22
<i>Infections et infestations :</i>						
- Infection*	24	4	0	15	2	0
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>						
- Anorexie	52	8	1	38	5	< 1
<i>Affections oculaires :</i>						
- Conjonctivite	12	< 1	0	2	< 1	0
- Kératoconjonctivite sèche	12	0	0	3	0	0
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</i>						
- Dyspnée	41	17	11	35	15	11
- Toux	33	4	0	29	2	0
<i>Affections gastro-intestinales :</i>						
- Diarrhées**	54	6	< 1	18	< 1	0
- Nausées	33	3	0	24	2	0
- Vomissements	23	2	< 1	19	2	0
- Stomatite	17	< 1	0	3	0	0
- Douleurs abdominales	11	2	< 1	7	1	< 1
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>						
- Éruption***	75	8	< 1	17	0	0
- Prurit	13	< 1	0	5	0	0
- Sécheresse cutanée	12	0	0	4	0	0
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>						
- Asthénie	52	14	4	45	16	4

* Les infections sévères, avec ou sans neutropénie ont inclus des cas de pneumopathie, de sepsis et de cellulite.

** Pouvant conduire à une déshydratation, une hypokaliémie et une insuffisance rénale.

*** Éruption cutanée incluant la dermatite acnéiforme.

Les événements indésirables suivants ont été observés chez des patients ayant reçu Tarceva® en monothérapie ou en association à une chimiothérapie.

Les événements indésirables très fréquents sont présentés dans le tableaux ci-dessus et ceux avec une autre fréquence sont résumés ci-dessous.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : hémorragies gastro-intestinales. Dans les études cliniques, certains cas ont été associés à l'administration conjointe de warfarine (cf Interactions) ou d'AINS.
- Peu fréquent : perforations gastro-intestinales.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : alopecie.
- Fréquent (dans PA 3) : sécheresse cutanée.
- Fréquent : paronychie
- Peu fréquent : hirsutisme, modification des sourcils, ongles cassants et perte des ongles.
- Peu fréquent : réactions cutanées légères telles que hyperpigmentation.
- Très rarement : des cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), qui, dans certains cas, ont été fatals.

Affections hépatobiliaires :

- Très fréquent (dans PA 3), fréquent (dans BR 21) : anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques (dont des augmentations de l'alanine aminotransférase [ALAT], de l'aspartate aminotransférase [ASAT] et de la bilirubine). Ces anomalies ont été le plus souvent d'intensité légère ou modérée de survenue transitoire ou associées à des métastases hépatiques.
- Rare : de rares cas d'insuffisance hépatique (dont certains d'évolution fatale) ont été rapportés au cours du traitement par Tarceva. Des facteurs tels que des antécédents de troubles hépatiques ou des traitements hépatotoxiques concomitants ont été associés (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections oculaires :

- Fréquent : kératites.
- Fréquent (dans PA 3) : conjonctivite.
- Peu fréquent : modifications des cils (y compris cils incarnés, pousse et épaissement excessifs des cils).
- Très rare : ulcérations et perforations de la cornée.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

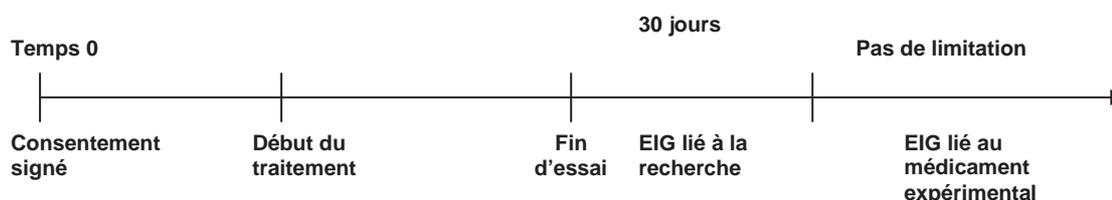
- Fréquent : épistaxis.

- Peu fréquent : affections pulmonaires interstitielles (API) graves, dont certaines fatales, chez des patients traités par Tarceva pour un CBNPC ou pour d'autres tumeurs solides à un stade avancé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

9.3. CONDUITE A TENIR EN CAS D'ÉVÉNEMENT INDESIRABLE OU DE FAIT NOUVEAU

L'investigateur évalue chaque événement indésirable au regard de sa gravité. Il doit notifier au promoteur, sans délai à partir du jour où il en a connaissance, tout événement indésirable grave ou tout fait nouveau, s'il survient :

- à partir de la date de signature du consentement,
- pendant toute la durée de suivi du patient prévue par la recherche,
- jusqu'à **30 jours** après la fin du suivi du participant prévue par la recherche, lorsqu'il est susceptible d'être dû à la recherche,
- sans limitation de durée lorsqu'il est susceptible d'être dû au traitement expérimental.



TYPE D'ÉVÉNEMENT	MODALITES DE NOTIFICATION	DELAI DE NOTIFICATION AU PROMOTEUR
EI non grave	Dans le cahier d'observation	Pas de notification immédiate
EIG attendu	Formulaire de déclaration d'EIG initiale [°] + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur
EIG inattendu	Formulaire de déclaration d'EIG initiale [°] + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur
Fait nouveau	Formulaire de déclaration [°] + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur
Grossesse	Formulaire de déclaration d'une grossesse	Dès confirmation de la grossesse

[°] Formulaire de déclaration d'EIG [annexe8]

Unité de vigilance des essais cliniques :

Tél : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98

Courriel : uvec@chu-limoges.fr

L'investigateur doit documenter au mieux l'événement, en donner si possible, le diagnostic médical.. L'investigateur doit s'assurer que les informations pertinentes de suivi soient communiquées au promoteur dans les 8 jours suivant la première déclaration. L'investigateur peut transmettre, en plus du formulaire de

déclaration des EIG, les copies des résultats de laboratoire ou des comptes rendus d'examens ou d'hospitalisation renseignant l'événement grave, y compris les résultats négatifs pertinents **sans omettre de rendre ces documents anonymes** et d'inscrire le numéro et le code du patient.

L'investigateur doit suivre le patient ayant présenté un EIG jusqu'à sa résolution, une stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou le retour à l'état antérieur, même si le patient est sorti de l'essai.

L'investigateur et le promoteur doivent évaluer, indépendamment l'un de l'autre, le lien de causalité entre l'événement indésirable grave et le(s) médicament(s) expérimental (aux), le(s) comparateur(s), les traitements associés et la recherche. De plus, le promoteur évalue si l'effet indésirable est attendu ou inattendu en se basant sur le document de référence (RCP ou brochure investigateur).

Tous les événements indésirables pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estime qu'une relation de causalité peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables.

La survenue d'une grossesse dans la période ou au décours immédiat d'une recherche, ne constitue pas un EIG. Cependant, si une femme débute une grossesse dans le cadre de la recherche ou dans certains cas si c'est son compagnon qui participe à la recherche (médicament pouvant avoir un impact sur la lignée séminale de l'homme), la grossesse doit être notifiée selon les mêmes modalités qu'un EIG car elle fera l'objet d'un suivi particulier jusqu'à son issue. Pour cela l'investigateur informe le service de vigilance du promoteur grâce au formulaire de déclaration des grossesses. Ce formulaire doit contenir la date prévisible de l'accouchement, les coordonnées de l'obstétricien et de la maternité prévue pour l'accouchement si la grossesse se poursuit. L'investigateur doit suivre la patiente jusqu'au terme de la grossesse ou de son interruption et en notifier l'issue au promoteur. Toute anomalie constatée sur le fœtus ou l'enfant doit être notifiée. Toute interruption volontaire de grossesse (IVG), interruption médicale de grossesse (IMG) ou fausse couche doit faire l'objet d'une notification de grossesse, et si elle a nécessité une hospitalisation, elle doit être transmise selon les mêmes modalités qu'un EIG. Si il s'agit d'une exposition paternelle, l'investigateur doit obtenir l'accord de la parturiente pour recueillir les informations sur la grossesse.

9.4. DECLARATION ET ENREGISTREMENT DES EIG INATTENDUS ET DES FAITS NOUVEAUX

Le promoteur/l'unité de vigilance déclare sans délai les EIG inattendus et les faits nouveaux survenus au cours de la recherche :

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

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

9.5. RAPPORT ANNUEL DE SECURITE

A la date anniversaire de l'autorisation d'essai délivrée par les autorités de santé, le promoteur rédige un rapport de sécurité comprenant :

- La liste des effets indésirables graves susceptibles d'être lié(s) au(x) médicament(s) expérimental (aux) de l'essai incluant les effets graves inattendus et attendus.
- Une analyse concise et critique de la sécurité des patients se prêtant à la recherche.

Ce rapport est envoyé à l'AFSSaPS et au CPP dans les 60 jours suivant la date anniversaire de l'autorisation d'essai.

10. ASPECTS STATISTIQUES

10.1. CALCUL DE LA TAILLE D'ETUDE

Dans les études des 3 drogues de deuxième ligne ayant l'AMM, les meilleurs résultats de SSP obtenus sont inférieurs ou égal à 12 semaines.

Études	Bras	Taux de réponse en %	SSP en semaines	Survie médiane en mois	Survie à 1 an en %
TAX 317 (3)	D 100	7,1	12,3	5,9	19
	D 75	7,1	6,7	7,5	37
	BSC			4,6	11
TAX 320 (30)	D 100	10,8	8,5	5,5	21
	D 75	7,1	7,9	5,7	32
	V/I	0,8		5,6	19
JMEI (4)	D 75	8,8	12,6	7,9	29,7
	permetrexed	9,1	12,6	8,3	29,7
BR 21 (12)	Erlotinib	8,9	9,7	6,7	31
	BSC		8	4,7	21
Interest (11)	Gefitinib	9,1	2,2 mois	7,6	32
	D	7,6	2,7 mois	8	34

(D : docetaxel, V/I vinorelbine/ifosfamide, BSC : soins de support)

Par ailleurs, la méta analyse de Di Maio comparant la monothérapie *versus* doublet de chimiothérapie cytotoxique en seconde ligne de cbnpc ne démontre pas de bénéfice en survie globale mais un bénéfice en SSP avec une médiane à 14 semaines (doublet) *versus* 11,7 semaines ($p=0.009$) (31).

Au regard de ces résultats, il a été décidé de tester comme hypothèse d'efficacité optimale du groupe expérimental (groupe docetaxel-erlotinib séquentiel) une SSP à 15 semaines chez 60 % des patients du bras expérimental. Le seuil minimal d'efficacité retenu est à 15 semaines une SSP chez 40 % des patients. Pour tester l'hypothèse expérimentale, on utilise un Plan optimal de Simon à 2 étapes (32).

Cette méthode comporte deux étapes ; lors de la première étape, une valeur seuil du nombre de réponses est déterminée. Si le nombre de réponses observées est inférieur à cette valeur, l'essai peut être arrêté en raison de la très faible efficacité du produit. Une acceptation précoce du traitement n'est pas permise à cette étape. Si le nombre de réponses observées est supérieur à la valeur seuil, on poursuit donc l'essai. À la fin de l'étude, soit le nombre de réponses observées est inférieur ou égal à une valeur seuil, le produit est considéré comme vraisemblablement inefficace, soit il est supérieur et le produit est déclaré potentiellement efficace.

Plan optimal de Simon à 2 étapes (Simon R :optimal two-stage designs for phase II clinical trials. Control clin trials 1989,10:1-10)

risque alpha=5%, risque bêta =10%

SSP à 15 semaines :

P0 = 40% (seuil minimal d'efficacité) et

P1 = 60% (seuil optimal d'efficacité)

- nombre de patients évaluable à l'issue de la 1^{ère} étape : 25 patients

Le passage à la 2^{ème} étape se fera si parmi les 25 patients évaluable à 15 semaines, au moins 12 présentent une efficacité.

- nombre de patients évaluable supplémentaire à recruter lors de la seconde étape : 41, soit 66 patients évaluable à 15 semaines au total pour les deux étapes. La décision finale de rejet de la stratégie expérimentale sera prise si le nombre d'efficacité à 15 semaines parmi les 66 patients évaluable est de moins de 33. En revanche si l'on obtient au moins 33 sujets présentant une efficacité à 15 semaines, le passage à une phase III sera conseillé (efficacité \geq 60%)

Compte tenu d'un nombre de patients non évaluable à 15 semaines estimé à 15 % le nombre de patients à recruter dans le bras expérimental sera de 78

Le groupe 2 (groupe de référence) comprendra également 78 patients.

Le nombre de patients à inclure dans cette étude est donc de 156 (78 dans chaque groupe)

10.2. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES

L'analyse sera réalisée par l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique du CHU de Limoges. L'analyse sera réalisée en intention de traiter. Les analyses seront conduites au moyen du logiciel SAS v9.2® (SAS Institute, Cary, NC, USA)

Analyse descriptive :

Les variables qualitatives seront décrites en utilisant les effectifs, les pourcentages (assortis des intervalles de confiance à 95% calculés par la méthode exacte). Les variables quantitatives seront décrites à l'aide des moyennes, écart type, médiane et intervalle interquartile. Le nombre de valeurs manquantes sera présenté.

Analyse principale

Analyse principale :

Nombre et pourcentage (avec ses 95% intervalle de confiance calculé par la méthode exactement) de survie sans progression sera présenté à 15 semaines pour les patients randomisés dans le groupe 1.

Ce résultat sera présenté à la fin de la première étape de la phase optimale de Simon (25 patients évaluable, l'étude sera arrêtée s'il y a 11 ou moins de 11 patients avec une « efficacité » à 15 semaines) et à la fin de la deuxième phase (66 patients évaluable globale, la stratégie sera rejetée si le nombre d'efficacité est de 32 ou moins de 32 à 15 semaines au terme des deux étapes)

Analyses secondaires :

Elles seront réalisées dans les deux groupes (stratégie expérimentale et stratégie de référence, mais ne donneront pas lieu à réalisation de comparaisons statistiques entre les groupes). Une analyse sur le caractère récurrent en réfractaire sera également effectuée.

- L'analyse de la survie globale et de la survie sans progression à la fin du suivi (12 mois) sera réalisée selon la méthode de Kaplan Meier. Le temps de base sera le délai entre la date d'inclusion dans l'étude et la date de l'événement ou de la censure (date de point à 12 mois de suivi).
- La survie sans progression dans le groupe 2 à 15 semaines de traitement
- Le taux de réponse à 12 mois sera aussi présenté dans chaque groupe.
- Les données relatives à la tolérance et à la qualité de vie seront décrites selon les modalités préalablement précisées
- L'analyse de survie per protocole sera également réalisée en analyse complémentaire.

11. SURVEILLANCE DE LA RECHERCHE

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

12. COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT

Un comité de surveillance a été constitué. Il se réunira régulièrement pour analyser les données de tolérance et fera toute recommandation sur le déroulement de l'étude, en particulier son arrêt s'il le juge nécessaire pour la sécurité des patients.

13. DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

13.1. ACCES AUX DONNEES

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

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

13.2. DONNEES SOURCE

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

13.3. CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Conformément aux dispositions législatives en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données source prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

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

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

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

13.4. GESTION DE LA BASE DONNEE

Elle est assurée par la STATITEC. Cette société réalise les déclarations réglementaires auprès de la CNIL pour toutes les bases de données de ces essais cliniques. Le promoteur assure le contrôle de cette déclaration ainsi que des données qui lui sont plus spécifiques. Contrôle et assurance qualité

13.5. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES

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

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

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

13.6. SUIVI DE LA RECHERCHE

Le suivi de la recherche sera assuré par un technicien de recherche clinique. Il sera chargé, auprès de l'investigateur coordonnateur, de :

- la logistique et la surveillance de la recherche,
- l'établissement des rapports concernant son état d'avancement,
- la vérification de la mise à jour du cahier d'observation (demande d'informations complémentaires, corrections,...),
- l'envoi des prélèvements,
- la transmission des EIG au promoteur.

Il travaillera conformément aux procédures opératoires standardisées, en collaboration avec l'attaché de recherche clinique délégué par le promoteur.

13.7. CONTROLE DE QUALITE

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

- consentement éclairé,
- respect du protocole de la recherche et des procédures qui y sont définies,

- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents source (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, etc,...),

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

13.8. AUDIT ET INSPECTION

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

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

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

14. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

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

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

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) du Sud-Ouest et Outre-Mer IV le 10 février 2011 et l'autorisation de l'Afssaps le **date**.

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

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

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

Cette recherche est enregistrée dans la base européenne EudraCT sous le n° 2010-024592-77 conformément à l'art. L1121.15 du code de la santé publique.

Cette recherche est enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/> sous le n° **numéro d'enregistrement**.

AMENDEMENT AU PROTOCOLE

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

écrit qui est soumis au promoteur ; celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l’Afssaps.

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

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

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

15. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

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

– Par les médecins investigateurs :

- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche

- Le protocole et les amendements éventuels au protocole
- Les cahiers d'observation
- Les dossiers source des participants ayant signé un consentement
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche

- pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche

- L'exemplaire original des consentements éclairés signés des participants

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

– Par le promoteur :

- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche

- Le protocole et les amendements éventuels au protocole
- L'original des cahiers d'observation
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche

- pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche

- Un exemplaire des consentements éclairés signés des participants
- Les documents relatifs aux événements indésirables graves

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

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

16. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

16.1. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

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

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

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

16.2. COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PATIENTS

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

16.3. CESSION DES DONNEES

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

17. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1-Molinié F, Velten M, Remontet L, Bercelli P, Réseau Francim. Évolution de l'incidence du cancer broncho-pulmonaire en France (1978-2000). *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 127-34.
- 2-Thomas E. Stinchcombe, Mark A. Socinski Considerations for Second-Line Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist* 2008;13(suppl 1):28–36
- 3-Shepherd FA and Dancey J , Ramlau R Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy: *J Clin Oncol* 2000 18:2095-2103.
- 4-Hanna N , Shepherd F ,Fossella f *and col*, Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy *J Clin Oncol* 2004; 22:1589-1597.
- 5- Scagliotti G Vi, Parikh P, von Pawel J, Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer *J Clin Oncol* 2008 26:3543-3551.
- 6 –Ciardiello F and Giampaolo G: EGFR antagonist in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008; 358:1160-74
- 7-Krause S and Van Etten R. Tyrosine kinase as targets for cancer therapy . *N Engl J Med* 2005;353 :172-87
- 8- Katzel J Farruchi MP, Li Z .recents advances of novel targeted therapy in non small cell lung cancer. *Journal of hematology &Oncology* 2009 jan 21 2:2
- 9-Fukuoka M,Giaccone G, Tamua T and col :Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced nonsmall cell lung cancer (the IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 2003, 21:2237-2246.
- 10-Thatcher N, Tchanga A, Parikh P and col .Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomized, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005, 366:1527-1537.
- 11- Kim ES,Hirsh V, Mok T *and col* Gefi tinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial *Lancet* 2008; 372: 1809–18
- 12-Shepherd FA, Peirera JR, Ciuleanu T and col.. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005, 353:123-132
- 13- Gazlar A F personalized medicine and inhibition of EGFR signalling in lung cancer *N Engl MED* 361;10 sept 3 2009
- 14 -Rosell R, Moran T, Queralt C and col : Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer *N Engl J Med* 2009;361:958-67
- 15-Tsao MS, Schurada A, Cutz JC and col Erlotinib in Lung Cancer Molecular and Clinical Predictors of Outcome *N Engl J Med* 2005;353:133-44.
- 16-Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V and col Molecular Predictors of Outcome With Gefitinib and Docetaxel in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer: Data From the Randomized Phase III INTEREST Trial *J clin oncol* 2009 dec 28
- 17-Giaccone g, Herbs Rt, Manegold C, and col Gefitinib in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Trial—INTACT 1 *J Clin Oncol* 2004 22:777-784.
- 18-Herbst R, Giaccone G, Schiller J, and col Gefitinib in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer:A Phase III Trial—INTACT 2 *J Clin Oncol* 2004 22:785-794.
- 19-Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, and colPhase III Study of Erlotinib in Combination With Cisplatin and Gemcitabine in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: The Tarceva Lung Cancer Investigation Trial *J clin Oncol* 2007 25:1545-1552
- 20-herbst R, Prager D, Hermann R ,and col TRIBUTE: A Phase III Trial of Erlotinib

- Hydrochloride (OSI-774) Combined With Carboplatin and Paclitaxel Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, *J Clin Oncol* 2005 23;5892-5899
- 21- G Milano, J-P Spano and B Leyland-Jones. EGFR-targeting drugs in combination with cytotoxic agents: from bench to bedside, a contrasted reality *British Journal of Cancer* (2008) 99, 1-5.
- 22- Davies AM, Ho C, Lara PN Jr, et al: Pharmacodynamic separation of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 7:385-388, 2006
- 23- Mahaffey CM, Davies AM, Lara PN Jr, et al: Schedule-dependent apoptosis in K-ras mutant nonsmall-cell lung cancer cell lines treated with docetaxel and erlotinib: Rationale for pharmacodynamic separation. *Clin Lung Cancer* 8:548-553, 2007
- 24- Davies AM, Hesketh PJ, Beckett L, et al: Pharmacodynamic separation of erlotinib and docetaxel (DOC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Overcoming hypothesized antagonism. *J Clin Oncol* 25:413s, 2007 (suppl; abstr 7618)
- 25- Davies AM, Ho C, Beckett L, et al: Intermittent erlotinib (ERL) in combination with pemetrexed (PEM): Phase I schedules designed to achieve pharmacodynamic separation. *J Clin Oncol* 26:1431s, 2008 (suppl; abstr 8032)
- 26- Mok T, Yi-Long Wu, Chong-Jen Yu and col Randomized, Placebo-Controlled, Phase II Study of Sequential Erlotinib and Chemotherapy As First-Line Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer *J Clin Oncol* 2009, oct 20;27(30) 5080-7
- 27- Aapro MS, Cameron DA, Pettengel R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006;42(15):2433-53
- 28- Bokemeyer C, Aapro MC, Courdi A, et al. European guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *E J C* 2007; 43: 258-70
- 29- www.sor-cancer.fr
- 30-Fossella FV, DeVore R, Kerr RN et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2354-2362
- 31-Di Maio M, Chiodin P, Georgoulia V and col: Meta-Analysis of Single Agent Chemotherapy Compared With Combination Chemotherapy as Second-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer *J Clin Onco* 2009 apr 10 27(11) 1836-43
- 32- Simon R :optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control clin trials* 1989,10:1-10)

18. ANNEXES

ANNEXE 1 : LISTE DES INVESTIGATEURS

CENTRE		LISTE DES INVESTIGATEURS (VEUILLEZ INDIQUER LE NOM ET PRENOM)	
N°	NOM ET ADRESSE COMPLETE		
	Hôpital du Cluzeau 23 avenue Dominique Larrey 87042 Limoges Cedex	Investigateur coordinateur : Pr A. Vergnenègre	Service : Pathologie respiratoire Mail : alain.vergnenegre@unilim.fr Tel : 05 55 05 68 15
	Hôpital F. Quesnay 2 bd de Sully 78201 Mantes la Jolie	Investigateur associé : Dr JB Auliac	Service : Pneumologie Mail : j-b.auliac@ch-mantes-la-jolie.fr Tel : 01 34 97 40 00

<p>Equipe 00 A.VERGNÈGRE - F. BONNAUD - B. MELLONI - F. TOURAINE Hôpital du Cluzeau Service de Pathologie Respiratoire 51, Av. D. Larrey 87042 LIMOGES Tel: 05 55 05 66 29 Fax: 05 55 05 68 15 Email : alain.vergnenegre@unilim.fr ; Francois.Bonnaud@chu-limoges.fr ; boris.melloni@unilim.fr</p>	<p>Equipe 01 F. BLANCHON - M. GRIVAUX – C. LOCHER Hôpital Saint Faron Service de Pneumologie 6-8, rue Saint Fiacre BP 218 77108 MEAUX Tel : 01 64 35 38 56 Fax : 01 64 33 91 70 Email : m-grivaux@ch-meaux.fr, f-blanchon@ch-meaux.fr Ch-locher@ch-meaux.fr</p>
<p>Equipe 03 G. ROBINET - S. GOUVA – R.DESCOURT Oncologie Thoracique Institut de Cancérologie et d'Hématologie CHU Morvan 29200 BREST Tel: 02 98 22 34 28 Fax: 02 98 22 31 53 Email: gilles.robinet@chu-brest.fr ; sylvie.gouva@chu-brest.fr ; renaud.descourt@chu-brest.fr</p>	<p>Equipe 04 P. THOMAS Centre Hospitalier Service de Pneumologie 1 Place Auguste MURET 05000 GAP Tel: 04 92 40 61 26 Fax: 04 92 40 61 90 Email : pascal.thomas@chicas-gap.fr</p>
<p>Equipe 06 L. GREILLIER - F. BARLESI - A. FRATICELLI - Ph. ASTOUL Hôpital Nord Service d'Oncologie Multidisciplinaire & Innovations Thérapeutiques Chemin des Bourrely 130915 MARSEILLE Cedex 20 Tel: 04 91 96 59 01 Fax: 04 91 96 59 02 Email: philippe.astoul@ap-hm.fr ; Laurent.Greillier@mail.ap-hm.fr ; fabrice.barlesi@ap-hm.fr ; anne.fraticelli@mail.ap-hm.fr</p>	<p>Equipe 07 H. LE CAER – JR. BARRIERE Service de Pneumologie C.H. Route Montferrat 83300 DRAGUIGNAN Tel: 04 94 60 51 12 Fax: 04 94 60 58 11 Email: herve.lecaer@ch-draguignan.fr ; jean-renaud.barriere@ch-draguignan.fr</p>
<p>Equipe 08 P. FOURNEL Département d'Oncologie Médicale Institut de Cancérologie de la Loire 108 bis av. Albert Raimond - BP 60008 42 271 SAINT PRIEST EN JAREZ CEDEX Tél : 04 77 91 70 36 Fax : 04 77 91 71 72 Email : pierre.fournel@icloire.fr</p>	<p>Equipe 11 L. FALCHERO - C.DUSSOPT - S.BLANDIN Service de Pneumologie Centre Hospitalier 69400 VILLEFRANCHE sur SAONE Tel : 04 74 09 27 23 Fax: 04 74 07 27 20 Email: lfalchero@ch-villefranche.fr, cdussopt@ch-villefranche.fr ; sblandin@ch-villefranche.fr</p>
<p>Equipe 12 J. LE TREUT Centre Hospitalier du Pays d'Aix, Service des Maladies Respiratoires, Avenue des Tamaris 13616 AIX EN PROVENCE CEDEX 1 Tel : 04 42 33 50 67 Fax : 04 42 33 51 63</p>	<p>Equipe 13 J.M. CHAVAILLON- S. KAHLOUT-C. ROTOMONDO Service de Médecine 4, C.H.G. de la Fontonne Quartier La Fontonne 06606 ANTIBES CEDEX Tel : 04 92 91 77 27 Fax : 04 92 91 78 74</p>

<p>Email : jiletreut@ch-aix.fr</p>	<p>Email: jean-michel.chavaillon@ch-antibes.fr; sana.kahlout@ch-antibes.fr; christine.rotomondo@ch-antibes.fr</p>
<p>Equipe 14 H. BERARD - JB. ROSEAU Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne Service de Pathologie Respiratoire BP 20 545, 83041 TOULON Tél : 04 83 16 25 03 Fax : 04 83 16 21 03 Email : hlberard@orange.fr</p>	<p>Equipe 17 D. PAILLOTIN – J. MUIR CHU de ROUEN Hôpital Bois Guillaume Service de Pneumologie 76233 ROUEN Tel: 02 32 88 90 83 Fax: 02 32 88 91 18 Email: dominique.paillotin@chu-rouen.fr ; jean-francois.muir@chu-rouen.fr</p>
<p>Equipe 18 L. THIBERVILLE - S.BOTA Clinique Pneumologique Hôpital Charles Nicolle 1, rue de Germont 76031 ROUEN CEDEX Tel: 02 32 88 82 47 Fax: 02 32 88 82 40 Email: luc.thiberville@chu-rouen.fr; Suzanna.bota@chu-rouen.fr</p>	<p>Equipe 20 H. LENA - R. CORRE - P DELAVAL Hôpital Pontchailloux, Service de Pneumologie Rue Henry Le Guilloux 35033 RENNES Tel : 02 99 28 24 81 Fax : 02 99 28 24 80 Email : herve.lena@chu-rennes.fr ; Philippe.delaval@chu-rennes.fr; romain.corre@chu-rennes.fr</p>
<p>Equipe 21 E. BRIENS - G. LE GARFF - G.LEVEILLER - D. COËTMEUR Service de Pneumologie-Oncologie thoracique Hôpital Yves LE FOLL 10 rue Marcel Proust 22023 ST-BRIEUC Tel : 02 96 01 70 21 Fax : 02 96 01 73 38 Email : daniel.coetmeur@ch-stbrieuc.fr; qwenaelle.legarff@ch-stbrieuc.fr ; guillaume.levieiller@ch-stbrieuc.fr ; eric.briens@ch-stbrieuc.fr</p>	<p>Equipe 23 S. HOMINAL- C.DECROISSETTE Centre Hospitalier d'Annecy Service de pneumologie 1, av. de Trésum BP 2333 74011 ANNECY Tel : 04-50-88-33-41 Fax : 04-50-88-31-59 Email: shominal@ch-annecy.fr ; cdecroisette@ch.annecy.fr</p>
<p>Equipe 25 J.B. AULIAC Centre Hospitalier F. Quesnay Service de Pneumologie-Neurologie 2 Bd de Sully 78200 MANTES LA JOLIE Tel : 01 34 97 40 70 Fax : 01 34 97 42 06 Email : j-b.auliac@ch-mantes-la-jolie.fr</p>	<p>Equipe 26 C. CHOUAID - M. BAUD Service de Pneumologie Hôpital St Antoine 184 rue du Fbg St Antoine 75571 PARIS Cedex 12 Tel. : 01 49 28 25 16 Fax : 01 49 28 22 83 Email : christos.chouaid@sat.ap-hop-paris.fr; mariette.baud@sat.aphp.fr</p>
<p>Equipe 29 : B. ETIENNE-MASTROIANNI – N. GIRARD Service de Pneumologie Hôpital Louis Pradel B.P. Lyon Montchat 69394 LYON Cedex 03 Tél: 04 72 35 76 48 Fax: 04 72 11 90 10 Email: benedicte.mastroianni@chu-lyon.fr ; nggirard@gmail.com</p>	<p>Equipe 30 S.CHOUABE Service de Pneumologie, Centre hospitalier 45 Avenue Manchester 08 000 CHARLEVILLE MEZIERES Tél: 03 24 58 73 01 Fax: 03 24 58 70 63 Email: schouabe@ch-charleville-mezieres.fr</p>
<p>Equipe 31 Th. URBAN – N.BAIZE– Th. JEANFAIVRE – J. HUREAUX Service de Pneumologie CHU d'Angers 4, rue Larrey 49033 ANGERS cedex 1 Tél : 02 41 35 58 44 Fax : 02 41 35 45 74 e-mail : thurban@chu-angers.fr; nabaize@chu-angers.fr; thjeanfaivre@chu-angers.fr; johureaux@chu-angers.fr</p>	<p>Equipe 32 Ph. DAVID – C VINCENT _ Pierre-Alexandre HAUSS Service de Pneumologie Centre Hospitalier d'Elbeuf BP 130 76503 ELBEUF CEDEX Tél : 02 32 96 35 76 Fax : 02 32 96 36 45 e-mail : philippe.david@chi-elbeuf-louviers.fr. colette.vincent@chi-elbeuf-louviers.fr</p>
<p>Equipe 33 I. MONNET - L. JABOT Service de Pneumologie, CHI 40 Avenue de Verdun 94010 CRETEIL Tél : 01 45 17 50 14 Fax : 01 45 17 50 35 Email : Isabelle.Monnet@chicreteil.fr; laurence.jabot@chicreteil.fr</p>	<p>Equipe 34 V. GRANGEON - L.VINCENT Service de Pneumologie CHG de Roanne 28, rue de Charlieu 42300 ROANNE Tél : 04 77 44 30 64 Fax : 04 77 44 38 50 Email : valerie.grangeon@ch-roanne.fr; lionel.vincent@ch-roanne.fr</p>

<p>Equipe 35 F. GRASSIN - M. ANDRE Service de Pneumologie HIA Clermont Tonnerre 29 200 BREST Tél : 02 98 43 72 70/02 98 43 73 01 Email : vetmandre@aol.com, fgrassin@wanadoo.fr</p>	<p>Equipe 36 L. BIGAY-GAME - MC. PUJAZON - J. MAZIERES Service du Pr Carles CHU_ Hôpital Larrey 24 Chemin de Pouvoirville 31059 TOULOUSE cedex 9 Tél : 05 67 77 18 37 – JM 18 31 Fax : 05 67 77 14 86 Email : bigaygame.l@chu-toulouse.fr ; pujazon.mc@chu-toulouse.fr ; mazieres.j@chu-toulouse.fr</p>
<p>Equipe 38 G. OLIVIERO - P. ASSOULINE Service de Pneumologie CHR 159 rue Président François Mitterrand 91160 LONGJUMEAU cedex 01 Tél : 01 64 54 31 81 Fax : 01 64 54 31 59 Email : gerard.oliviero@ch-longjumeau.fr ; pascal.assouline@ch-longjumeau.fr</p>	<p>Equipe 39 JF. BERDAH Clinique Ste Marguerite Avenue Alexis Godillot 83400 HYERES Tél : 04 94 12 55 60 Fax : 04 94 12 55 53 Email : jf.berdah@wanadoo.fr</p>
<p>Equipe 41 C. DUJON – M. PRICOPI Hôpital A. Mignot Service de Pneumologie. 177, rue de Versailles 78157 LE CHESNAY Cedex Tél : 01 39 63 88 88 Fax : 01 39 63 88 89 Email : CDujon@ch-versailles.fr ; mpricopi@ch-versailles.fr</p>	<p>Equipe 42 J. MEUNIER - B. LEMAIRE Service de Pneumologie CHR Orléans 1 rue Porte Madeleine - BP 2439 45032 ORLEANS Cedex 1 Tel : 02 38 61 32 23 Fax : 02 38 74 41 70 Email : bertrand.lemaire@chr-orleans.fr ; jerome.meunier@chr-orleans.fr</p>
<p>Equipe 43 R. GERVAIS Centre François Baclesse 3, Avenue du Général Harris 14 076 CAEN Cedex 05 Tel : 02.31.45.50.13 Fax : 02.31.45.50.35 Email : r.gervais@baclesse.f</p>	<p>Equipe 44 R. LAMY - I CUMIN Service d'Oncologie Médicale et Radiothérapie CH de Bretagne Sud 56 100 LORIENT Tel : 02. 97.64.91.93 Fax : 02.97.64.98.51 Email : r.lamy@ch-bretagne-sud.fr; i.cumin@ch-bretagne-sud.fr</p>
<p>Equipe 45 G. FRANCOIS CHU Amiens - Picardie Service de Pneumologie Avenue René Laënnec Salouël 80054 AMIENS cedex 1 Tél : 03 22 45 60 00 Fax : 03 22 45 60 62 Email : francois.geraldine@chu-amiens.fr</p>	<p>Equipe 46 A.BIZIEUX - M. MARCQ Service de Pneumologie CH départemental 85 000 LA ROCHE SUR YON Tel : 02 51 44 61 61 Fax : 02 51 44 60 43 Mail : acva.bizieux@chd-vendee.fr; mariemarcq@wanadoo.fr</p>
<p>Equipe 47 G.FRABOULET CH René Dubos-Pontoise Service d'Oncologie – Hématologie Clinique 6 Av. de l'Île-de-France 95301 CERGY PONTOISE Cedex Tel : 01 30 75 42 82 Fax : 01 30 75 42 84 Mail : gislaine.fraboulet@ch-pontoise.fr</p>	<p>Equipe 48 : H. JANICOT - P. MERLE - G. JEANNIN CHU Hôpital Montpied 58 rue Montalembert 63000 CLERMONT-FERRAND Tél : 04 73 75 16 53 Fax : 04 73 75 16 56 E-mail : hjanicot@chu-clermontferrand.fr ; gjeannin@chu-clermontferrand.fr ; pmerle@chu-clermontferrand.fr</p>
<p>Equipe 50 : L. MARQUESTE - C. AUDIGIER-VALETTE - P. NOUYRIGAT CHI - Toulon - La Seyne sur Mer - Hôpital Font-Pre 1208 Ave Colonel Picot 83100 TOULON Tél : 04 94 61 60 63 Fax : 04 94 61 80 33 E-mail : louis.marqueste@ch-toulon.fr ; clarisse.valette@ch-toulon.fr ; pierre.nouyrigat@ch-toulon.fr</p>	<p>Equipe 54 S. BAYLE BLEUEZ - F. DUBOEUF Service de Pneumologie et d'Oncologie Thoracique Hôpital Nord 42 055 SAINT-ETIENNE Cedex Tel : 04 77 82 83 14 Fax : 04 77 82 80 90 Mail : sophie.bayle@chu-st-etienne.fr ; frederique.duboeuf@chu-st-etienne.fr</p>
<p>Equipe 57 : D.CASTERA Centre Catalan d'Oncologie 80 Rue Pascal-Marie Agasse 66 000 PERPIGNAN</p>	<p>Equipe 61 : P A. RENAULT CH Pau Hôpital François Mitterrand 4 bd Hauterive</p>

<p>Tél : 04 68 55 74 96 Fax : 04 68 83 57 90 Email : daniel.castera@aliceadsl.fr</p>	<p>BP 1156 64 046 PAU Université Cedex Tel : 05 59 92 47 23 Email : aldo.renault@ch-pau.fr</p>
<p>Equipe 63 R. SCHOTT Centre Paul Strauss Département de Médecine Oncologique Rue de la Porte de l'Hôpital 67000 STRASBOURG Tel: 03 88 25 24 56 Fax: 03 88 25 85 06 Email: rschott@strasbourg.fnclcc.fr</p>	<p>Equipe 64 : M.S. ABDICHE- L. VILLET-VELTI Service de Radiothérapie Oncologie Hôpital Robert Boulin 112 Rue de la Marne BP 199 33505 LIBOURNE Cedex 05 57 55 34 78 ou 05 57 55 15 29 05 57 55 34 89 Email : samir.abdiche@ch-libourne.fr ; laurevillet@hotmail.fr</p>
<p>Equipe 67 M. ROA CHI Fréjus-Saint-Raphaël 240 avenue de Saint-Lambert, BP 110 83608 FREJUS Cedex Tel : 04 94 40 21 75 Email : roa-m@chi-frejus-saint-raphael.fr</p>	<p>Equipe 68 J. CREQUIT CH Laennec-Creil Bd Laennec- BP 72 60 109 CREIL Cedex Tel : 0344616424 Fax : 03 44 61 64 20 Email : Jacky.crequit@wanadoo.fr</p>
<p>Equipe 71 R. RIOU - P BRUN CH Valence Service de Pneumologie 179 Bd Marechal Juin 26 000 VALENCE Tel : 04 75 75 75 70 Fax: 04 75 75 71 71 E-mail : rriou-3c@ch-valence.fr ; fbrun@ch-valence</p>	<p>Equipe 77 : A. BONNICHON HIA Laveran 34 boulevard Laveran 13013 MARSEILLE Tel : 04 91 61 74 05 Fax : E-mail : augustin.bonnichon@santarm.fr</p>

ANNEXE 2 : NOTE D'INFORMATION ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Etude de phase II randomisée ouverte non comparative multicentrique de l'évaluation de l'erlotinib séquentiel associé au docetaxel versus docetaxel seul en deuxième ligne de traitement chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules stade IV en progression

TARSEQ – I 10004

Version n°1.8

Promoteur de la recherche : CHU de Limoges
Investigateur coordonnateur : Professeur A Vergnenègre
Service de Pathologie Respiratoire – Hôpital du Cluzeau
23, avenue Dominique Larrey – 87 042 Limoges cedex

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous propose de participer à une recherche biomédicale dont le CHU de Limoges est le promoteur. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche?

Le cancer du poumon touche un grand nombre de patients chaque année en France. Malgré l'amélioration de la survie, de la qualité de vie par un traitement de 1ère ligne de chimiothérapie, un grand nombre de patients voit leur maladie progresser et nécessite une 2ème ligne de traitement

Parmi les médicaments qui ont prouvé leur efficacité et qui sont devenus des traitements standards dans cette pathologie, trois molécules ont actuellement l'AMM (autorisation de mise sur le marché) en France (TAXOTERE®, ALIMTA® et TARCEVA®). Ces médicaments ont établi un bénéfice sur la survie et la qualité de vie mais de faible amplitude.

TARCEVA® (ou erlotinib) n'est pas une chimiothérapie proprement dite. Ce médicament inhibe sélectivement l'activité d'une protéine spécifique (la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique, l'EGFR). Cette protéine se trouve dans la surface de plusieurs cellules cancéreuses et joue un rôle important dans le contrôle de la croissance des tumeurs.

Associé de manière séquentielle avec le TAXOTERE® (ou docetaxel), ce nouveau médicament montrerait une action synergique et un gain d'efficacité aurait été observé.

Pour être certain de cet effet positif, nous devons le démontrer de manière incontestable en proposant un essai clinique qui compare la chimiothérapie standard à base de TAXOTERE®, et un traitement associant de manière séquentielle le TAXOTERE® et le TARCEVA®.

Nous vous proposons de participer à cet essai clinique car vous présentez le type de maladie qui peut être traité par le protocole que nous proposons dans cette étude.

Quel est l'objectif de cette recherche?

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de deux modalités de traitement : l'association du TARCEVA® donné de façon séquentielle et du TAXOTERE® ou du TAXOTERE® seul.

Ces modalités de traitement seront étudiées chez des patients présentant une maladie avec les mêmes caractéristiques que les vôtres. Vous aurez la même probabilité de recevoir un traitement ou l'autre. Les patients seront répartis au hasard dans les deux groupes, par tirage au sort.

Comment va se dérouler cette recherche?

Dans cet essai, environ 156 patients participeront à l'étude, dans approximativement 60 centres en France, sous la supervision des médecins spécialistes dans le domaine thérapeutique. Tous les patients de l'étude se trouvent dans une situation similaire à la vôtre.

La durée prévue de l'essai est de 2 ans avec une période de suivi de 1 an, soit 24 mois en tout.

Cette étude est randomisée, c'est-à-dire que le traitement qui vous sera attribué est tiré au sort et vous aurez soit le TAXOTERE® en association avec le TARCEVA® soit du TAXOTERE® seul.

Si vous devez recevoir le TAXOTERE® seul, le schéma d'administration est le suivant : au jour 1 de chaque cycle (un cycle comprend 21 jours), vous recevrez le TAXOTERE® sous la forme d'une perfusion d'une heure en hospitalisation de jour. Vous devrez prendre un traitement par corticoïdes par voie orale la veille, le jour même et le lendemain de la cure de chimiothérapie afin de prévenir les réactions allergiques.

Si vous devez recevoir l'association TARCEVA® et TAXOTERE®, le schéma d'administration est le suivant : au jour 1 de chaque cycle (un cycle comprend 21 jours) vous recevrez le TAXOTERE® sous la forme d'une perfusion d'une heure en hospitalisation de jour. Vous devrez prendre un traitement par corticoïdes par voie orale la veille, le jour même et le lendemain de la cure de chimiothérapie afin de prévenir les réactions allergiques. Le traitement par TARCEVA® consiste en la prise d'un comprimé par jour à partir du lendemain de la perfusion de TAXOTERE® et durant 15 jours de suite à son domicile (de J2 à J16 inclus). Il faut prendre le comprimé une heure avant un repas et à peu près à heure fixe chaque jour. Le traitement sera poursuivi tant qu'il y aura une efficacité et bonne tolérance.

Qui peut participer ?

Tous les patients, homme ou femme, se trouvant dans la même situation que vous peuvent participer à ce cet essai clinique.

Ils doivent respecter tous les critères d'inclusion et de non inclusion.

Ils doivent avoir un état général satisfaisant et l'absence de contre indications clinique ou biologique à l'utilisation du TAXOTERE® ou TARCEVA®.

Les femmes enceintes ou qui allaitent ne peuvent pas participer à cette étude.

Les femmes en âge de procréer auront un test de grossesse au début de l'étude, elles devront utiliser un moyen de contraception efficace durant leur participation à l'étude et toute grossesse doit être immédiatement signalée à votre médecin.

Toute personne homme ou femme participant à l'étude doit utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement et les 6 mois qui suivent.

Pour participer à cet essai, vous ne devez pas faire l'objet de mesures de protection juridique, comme une mise sous tutelle ou curatelle (conformément à l'article L1122-2 du Code de Santé Publique). Vous devez également bénéficier d'une couverture sociale répondant aux obligations légales de la France.

Que vous demandera-t-on ?

Avant l'inclusion et la randomisation, votre médecin relèvera les éléments les plus importants concernant votre maladie. Vous subirez un examen clinique (poids, taille, tension artérielle, pouls, description et quantification des symptômes respiratoires), un électrocardiogramme, un bilan radiologique pour évaluer l'étendue de votre maladie (scanner thoracique, cérébral, scintigraphie osseuse ou TEP scan), un bilan biologique (ionogramme sanguin, urée, créatinémie, bilan hépatique, calcémie) et numération de la formule sanguine et plaquettes.

Votre médecin vous demandera de compléter un questionnaire de qualité de vie pour déterminer l'impact de votre maladie.

A l'issue de la période de sélection, si les résultats des examens montrent que votre participation à l'étude est possible, vous viendrez en consultation où il vous sera expliqué le traitement que vous recevrez : soit TAXOTERE® en association avec TARCEVA® soit le TAXOTERE® seul.

Une fois le traitement commencé, vous viendrez toutes les 3 semaines en hospitalisation d'une journée pour un examen clinique, prise de sang et radiographie pulmonaire.

Il faudra effectuer une fois par semaine une prise de sang à votre domicile pour contrôler la tolérance hématologique et hépatique du traitement.

Toutes les 6 semaines, il sera pratiqué un bilan radiologique par scanner pour évaluer l'efficacité du traitement et répondre au questionnaire de qualité de vie pour évaluer l'impact du traitement.

Il sera effectué un bilan radiologique supplémentaire à la quinzième semaine, date d'évaluation décidée dans cette étude de l'efficacité du traitement.

	Pré inclusion EVA 1	Inclusion T 0	Visite à chaque cycle	J42 EVA 2	J84 EVA 3	J105 EVA 4	J147 EVA 5	Puis visite toutes les 6 semaines (EVA X°) jusqu'à progression ou 12 mois
Consentement éclairé	✓ (J-7)	✓						
Examen clinique ¹	✓(J-7)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bilan biologique ²	✓(J-7)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Dosage des β HCG	✓(J-7)							
Examens para cliniques								
Radiographie pulmonaire ³	✓(J-7)		✓	✓	✓	✓	✓	✓
TDM thorax	✓(J-30)			✓	✓	✓	✓	✓
TDM abdominale	✓(J-30)			✓°	✓°	✓°	✓°	✓°
TDM ou IRM cérébral	✓(J-30)			✓	✓	✓	✓	✓
Scintigraphie osseuse ou TEP scan	✓(J-30)			✓°	✓°	✓°	✓°	✓°
Questionnaire de qualité de vie	✓(J-7)	✓		✓	✓	✓	✓	✓
Evaluation de la toxicité φ			✓	✓	✓	✓	✓	✓
ECG		✓		✓	✓	✓	✓	✓

¹ Examen clinique : poids, taille, performans status

² Bilan biologique hebdomadaire : NFS, plaquette, bilan hépatique, ionogramme sanguin, urée, créatinine, calcémie, LDH

³ Radiographie pulmonaire effectuée à chaque J1 de chaque cycle

φ Evaluation de la toxicité à chaque cycle de chimiothérapie

✓° Examen à effectuer selon les cibles d'évaluation choisies

EVA : évaluation

Quelles sont les modalités de prise en charge médicale?

Si les résultats du bilan ne sont pas favorables, le médecin en charge de votre pathologie vous proposera la thérapeutique la plus adaptée à votre cas. Si en revanche, le bilan révèle une stabilisation ou une régression de votre maladie, il sera demandé 2 cycles supplémentaires de chimiothérapie.

Quels sont les bénéfices attendus?

Le bénéfice attendu de cette étude est de déterminer si l'association TAXOTERE® au TARCEVA® donné de façon séquentielle permet un meilleur contrôle de votre maladie.

Quels sont les inconvénients possibles?

Les piqûres pour les prises de sang ne posent généralement pas de problème, mais peuvent cependant s'accompagner d'un saignement, d'une infection ou de douleurs à l'endroit du prélèvement, ainsi que d'étourdissements.

- traitement par TAXOTERE® :

Le traitement par TAXOTERE® nécessite une hospitalisation de 1 à 2 heures pour une administration intraveineuse (I.V). Chaque cycle sera renouvelé toutes les 3 semaines.

Le TAXOTERE® peut provoquer des réactions allergiques prévenues par la prise de corticoïdes (2 cp la veille, 1 cp une heure avant la perfusion, le soir de la perfusion et le lendemain), des réactions cutanées, une irritation de la bouche gênant parfois l'alimentation, et une rétention d'eau provoquant des oedèmes, des sensations de fourmillements ou de picotements dans les mains et les pieds, une chute temporaire des cheveux, une baisse des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes.

L'utilisation du TAXOTERE® peut provoquer des modifications de sang, notamment hématologiques, peuvent survenir avec une diminution du nombre des globules blancs et des plaquettes sanguines (entraînant une augmentation des risques d'infection et de saignement). Le TAXOTERE® peut provoquer des nausées, vomissements,

diarrhées, chute des cheveux, éruption cutanée, fatigue, faiblesse, œdèmes localisés des bras et des jambes (due à la rétention de liquide), fourmillements des pieds et des mains. Il a également été décrit une réaction allergique ou d'hypersensibilité à l'administration du TAXOTERE® avec baisse de la tension, essoufflement, éruption cutanée généralisée à tout votre corps. Cette réaction allergique nécessite un traitement immédiat. Pour diminuer le risque de survenue de ces réactions, vous devrez prendre un traitement par corticoïdes par voie orale la veille, le jour même et le lendemain de la cure de chimiothérapie. Il peut exister d'autres risques qui n'ont pas été identifiés auparavant, comme avec tout traitement, mais toutes les précautions seront prises et nous vous encourageons à rapporter tout ce qui vous inquiète.

Il peut exister également des effets indésirables liés à l'administration des corticoïdes (rétention d'eau, perte de potassium, augmentation de l'appétit et prise de poids, augmentation du taux de sucre dans le sang)

- traitement par TARCEVA® :

Le TARCEVA® est un nouveau médicament qui bloque un récepteur des cellules tumorales et permet de ralentir la croissance des tumeurs, voire de faire régresser la tumeur. Le TARCEVA® s'administre sous la forme de comprimés à la dose de 1 comprimé à prendre chaque matin. Cette prise doit être faite à distance des repas (une heure avant ou deux heures après le petit déjeuner). Le TARCEVA® est en règle bien toléré. Il peut cependant entraîner des effets indésirables généralement modérés, mais parfois plus sévères. Les plus fréquents de ces effets indésirables sont des réactions cutanées de type éruption ou acné, diarrhée, nausées, vomissements. Plus rarement, peuvent survenir des paupières rouges ou irritées, une inflammation de la bouche, des vomissements, une fatigue généralisée. Ces effets secondaires sont rarement sévères (ulcérations de la peau, ulcérations de cornée, essoufflement lié à une inflammation pulmonaire). Certains cas de diarrhée sévère ou persistante peuvent conduire à une déshydratation, à une diminution du potassium dans le sang ou une insuffisance rénale nécessitant une hospitalisation. Des altérations des analyses sanguines ont été observées avec l'utilisation de l'erlotinib de manière peu fréquente. Ces altérations peuvent survenir si vous participez à cette étude. De rares cas d'insuffisance hépatique (dysfonctions du foie ont été rapportées). Vos valeurs biologiques, y compris les tests de la fonction de votre foie, seront suivies régulièrement pendant votre participation dans l'étude. Si vos analyses sanguines indiquent des modifications importantes dans la fonction de votre foie, votre médecin peut être amené à interrompre votre traitement.

Dans le cas de survenue d'effets indésirables, il vous faudra consulter votre médecin. Tous ces effets indésirables décrits ont été retrouvés lors d'études précédentes. Ils justifient une surveillance précise par votre médecin, à la fois clinique et biologique, et nécessitent parfois d'interrompre ou de diminuer le traitement sur de courtes périodes.

La prise simultanée de TARCEVA® et d'une statine (médicament utilisé pour réduire le cholestérol dans le sang) pourrait augmenter le risque de problèmes musculaires liés à la statine qui, dans de rares cas, pourraient également entraîner une dégradation musculaire grave débouchant sur une atteinte rénale.

Par conséquent, pendant votre participation à l'étude, si vous prenez une statine, vous devrez prévenir immédiatement votre médecin si vous commencez à ressentir une sensibilité, une faiblesse ou une raideur musculaire ; votre médecin devra peut-être alors interrompre ou arrêter votre traitement par TARCEVA® et vous traiter à l'hôpital.

Il peut exister d'autres risques qui n'ont pas été identifiés auparavant, comme avec tout traitement, mais toutes les précautions seront prises et nous vous encourageons à rapporter tout ce qui vous inquiète.

Surveillance des traitements :

Cette surveillance, comme celle de votre maladie, sera réalisée tous les mois. Vous aurez toujours le droit de réclamer des visites supplémentaires en cas de nouveau questionnaire ou de symptômes particuliers. Des examens (cliniques, radiologiques, fibroscopiques, scannographiques) seront programmés et réalisés à intervalles réguliers. En fonction de leurs résultats, votre médecin discutera avec vous de la meilleure stratégie à appliquer à votre cas.

Quelles précautions doivent-elles être prises vis-à-vis des grossesses ?

Des hommes, aussi bien que des femmes participeront à cet essai. Tous les patients doivent utiliser une méthode contraceptive efficace de leur choix. Les femmes en âge de procréer ne doivent pas être traitées par les produits de l'étude si elles n'utilisent pas une méthode contraceptive efficace tout au long de l'essai.

La sécurité d'emploi des médicaments pendant la grossesse n'est pas connue. Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse négatif dans les 7 jours précédents la première administration des médicaments de l'étude et doivent utiliser une contraception efficace. Les tests de grossesse pourront être répétés dans le cas d'absence de règles ou si vous observez des règles très irrégulières.

Si vous vous trouvez enceinte pendant votre participation à cet essai, informez immédiatement votre médecin. Celui-ci évoquera avec vous les risques possibles pour le fœtus et les options disponibles dans cette situation.

Quelles sont les éventuelles alternatives médicales?

Si vous ne souhaitez pas participer à cette étude, votre médecin vous proposera le traitement qu'il jugera le plus approprié à votre maladie en utilisant une des 3 drogues (TAXOTERE®, ALIMTA® et TARCEVA®) ayant actuellement l'indication dans votre situation.

Quels sont vos droits ?

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU de Limoges vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie, ainsi que, dans la mesure où ces données sont nécessaires à la recherche, vos origines ethniques, seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France. Ces données seront identifiées par un code et/ou vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHU de Limoges.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la Politique de Santé Publique :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes du Sud-Ouest et Outre-Mer IV le 10 février 2011 et l'autorisation de l'Agence Française Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) le date de l'autorisation (art L1121-4 du code de la santé publique),
- le promoteur de cette recherche, le CHU de Limoges (2 avenue Martin Luther King 87042 Limoges cedex) a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la société SHAM Société Hospitalière d'assurances mutuelles – 18, rue Edouard Rochet – 69372 Lyon cedex 08 (n°contrat : 124696) (art L1121-10 du code de la santé publique),
- les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche biomédicale peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux (art L1121-10 et L1142-3 du code de la santé publique),
- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez (art L1122-1 du code de la santé publique).

Il n'est pas possible pendant la durée de cet essai de participer à un autre essai clinique.

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Toute l'équipe de cet essai vous remercie de votre attention et reste à votre entière disposition.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT**Etude de phase II randomisée ouverte non comparative multicentrique de l'évaluation de l'erlotinib séquentiel associé au docetaxel versus docetaxel seul en deuxième ligne de traitement chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules stade IV en progression**

TARSEQ -Version n°1.8

Promoteur de la recherche : *CHU de Limoges*Investigateur coordonnateur/principal : *Professeur A Vergnenègre*

Service de Pathologie Respiratoire – Hôpital du Cluzeau

23, avenue Dominique Larrey – 87 042 Limoges cedex

Je soussigné(e)(nom, prénom)

Né(e) le.....

certifie avoir lu et compris la note d'information qui m'a été remise.

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

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

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

J'ai pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes du Sud-Ouest et Outre-Mer IV le 10 février 2011 et l'autorisation de l'AFSSAPS le date de l'autorisation et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le promoteur de la recherche (le CHU de Limoges, 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex) a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société SHAM Société Hospitalière d'assurances mutuelles – 18, rue Edouard Rochet – 69372 Lyon cedex 08 (n°contrat : 124696).

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

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

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

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

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, j'accepte librement et volontairement :
de participer à la recherche TARSEQ oui non

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

Fait à.....le

Fait à.....le

Signature du patient/sujet :

Signature du médecin :

- 1^{er} feuillet (original) : à conserver à part par l'investigateur pendant 30 ans dans un lieu sûr fermant à clé
- 2^{ème} feuillet : à remettre au patient/sujet après signatures
- 3^{ème} feuillet : à ranger dans le classeur investigateur, il sera demandé ultérieurement par le promoteur

ANNEXE 3 : CRITÈRES D'ÉVALUATION DES TUMEURS SOLIDES (RECIST)

J Natl Cancer Inst 2000; 9: 205-16, Bull Cancer 2000; 87: 881-6

1. INTRODUCTION

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

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

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

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

2. ÉVALUATION DE LA RÉPONSE EN PRATIQUE QUOTIDIENNE

L'évaluation de la réponse tumorale en pratique quotidienne ne doit pas être faite en accord avec les critères ci-dessus. Elle doit, par contre, être basée sur un jugement médical subjectif résultant des données cliniques et biologiques utilisées pour évaluer le bénéfice apporté au patient par le traitement.

Les critères développés dans ce document ne sont pas nécessairement applicables dans un tel contexte. Il peut être approprié de distinguer :

- l'amélioration clinique et
- la réponse tumorale objective

dans la prise en charge routinière des patients, en dehors du contexte d'un essai clinique.

A. ÉVALUATION DE LA REPONSE DANS LES ESSAIS NON CONTROLES COMME ORIENTATION POUR LES ETUDES ULTERIEURES DE NOUVEAUX TRAITEMENTS.

Le taux de réponse observé est souvent utilisé dans les études à un seul bras, comme un screening pour de nouveaux agents anticancéreux, en vue d'études ultérieures. D'autres conclusions, comme la durée de

réponse ou le taux de réponse complète, sont parfois utilisées dans un but similaire. L'utilisation du taux de réponse dans cet esprit ne s'encombre pas de considération sur le bénéfice thérapeutique de telles réponses, mais explicite plutôt une activité biologique anti-tumorale des agents étudiés. Pour certains types d'agents (cytotoxiques, hormones...), l'expérience a démontré que l'observation d'un taux de réponse objectif supérieur à celui espéré peut être utile pour sélectionner les agents anticancéreux pour des études ultérieures. Quelques agents sélectionnés sur ce modèle ont éventuellement prouvé leur utilité clinique. Ainsi, les critères pour dépister les nouveaux agents par ce moyen peuvent être modifiés par l'accumulation d'expériences et validés par la démonstration d'une efficacité de tels agents dans des essais aux conclusions plus définitives. Dans la plupart des cas, cependant, un nouvel agent donnant un taux de réponse *a priori* suffisamment intéressant pour justifier d'autres essais, ne se révélera pas être un traitement efficace pour la maladie concernée dans les essais randomisés de phase III. Le hasard des variables et les biais de sélection, connus ou inconnus, peuvent avoir un effet écrasant dans les petits essais non contrôlés. Ces essais sont une étape efficace et économique pour l'évaluation initiale de l'activité d'un nouvel agent ou d'une nouvelle association. Cependant, ces essais sont nombreux, et la proportion de ceux qui donneront des résultats faussement positifs est obligatoirement substantielle. Il est donc fréquemment approprié de réaliser un deuxième petit essai de confirmation avant d'initier de grands essais de phase III, fort coûteux.

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

B. EVALUATION DE LA REPONSE DANS LES ESSAIS CLINIQUES COMME SUBSTITUT DE L'EFFET PALLIATIF.

1) Dans les essais cliniques non randomisés

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

2) Dans les essais randomisés

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

C. MESURABILITE DES LESIONS TUMORALES A L'INCLUSION

1) Définitions

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

- **mesurable** : lésions mesurées précisément, > 20 mm sur au moins une dimension (le plus grand diamètre est retenu) en méthodes conventionnelles ou > 10 mm en scanner spirale. (Voir section 2.2).
- **non-mesurable** : toutes les autres lésions, dont les petites lésions (plus grand diamètre < 20 mm en méthodes conventionnelles ou <10mm en scanner spirale) et les lésions réellement non mesurables.

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

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

Les lésions considérées comme réellement non mesurables sont les suivantes : lésions osseuses, lésions lepton-méningées, ascites, épanchements pleuraux ou péricardiques, lymphangite, masses abdominales non confirmées et suivies par l'imagerie, lésions kystiques.

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

2) Détails des méthodes de mesures

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

a) Lésions cliniques

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

b) Radiographies pulmonaires

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

c) Scanner et IRM

Le scanner et l'IRM sont actuellement les meilleures méthodes, en termes de reproductibilité, pour la mesure des lésions cibles sélectionnées pour l'évaluation de la réponse. Le scanner conventionnel et l'IRM doivent être réalisés avec des coupes jointives de 10 mm ou moins (épaisseur de coupe). Le scanner spirale doit être fait en utilisant l'algorithme de reconstruction en coupe de 5 mm jointives. Cette spécification s'applique aux tumeurs du thorax, de l'abdomen et du pelvis, alors que les tumeurs de la tête et du cou et les tumeurs des extrémités nécessitent habituellement des protocoles spécifiques. De plus amples détails concernant ces méthodes apparaissent dans l'annexe I.

d) Imagerie ultrasonographique

Quand l'objectif principal de l'essai est l'évaluation de la réponse objective, les techniques échographiques ne doivent pas être utilisées pour mesurer des lésions tumorales cliniquement difficilement accessibles. C'est quand même une alternative possible à la mesure clinique de ganglions superficiels palpables, lésions sous cutanées et nodules thyroïdiens. L'échographie peut aussi être utile pour confirmer la disparition de lésions superficielles habituellement accessibles à l'examen clinique. Les raisons pour ne pas utiliser l'échographie pour mesurer les lésions dans le cadre de l'évaluation de la réponse objective sont énoncées dans l'annexe 2.

e) Endoscopie et laparoscopie

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

dans des centres de références. De plus, de telles techniques peuvent être utiles pour confirmer des réponses complètes histologiques.

f) Marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux ne peuvent être utilisés seuls pour évaluer la réponse. S'ils sont initialement dosés au-dessus de la normale, ils doivent se normaliser pour que le patient soit considéré en réponse complète, quand toutes les lésions tumorales ont disparu. Des critères spécifiques supplémentaires pour un usage standardisé des PSA et du Ca 125 dans des essais cliniques sont en cours de développement.

g) Cytologie et histologie

Ces techniques peuvent être utiles pour différencier PR et CR dans certains cas (lésions résiduelles dans certains types de tumeur dans lesquelles des tumeurs bénignes connues peuvent persister, comme les tumeurs germinales). La confirmation cytologique de l'origine néoplasique de tout épanchement qui apparaît ou s'aggrave en cours de traitement quand la tumeur mesurable remplit les critères de réponse est obligatoire pour distinguer les réponses des maladies en progression. En de telles circonstances, l'examen cytologique du liquide prélevé permettra de trancher entre réponse ou maladie stable (un épanchement peut être un effet secondaire du traitement) et une progression (si l'origine néoplasique du liquide est confirmée). De nouvelles techniques pour mieux établir la réponse objective seront intégrées dans ces critères quand elles seront complètement validées dans le contexte de l'évaluation de la réponse tumorale.

D. EVALUATION DE LA RÉPONSE TUMORALE

1) Evaluation à l'inclusion

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

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

b) Evaluation à l'inclusion des lésions cibles et des lésions non cibles

Toutes les lésions mesurables jusqu'à un maximum de 5 lésions par organe et 10 lésions au total, représentatives de tous les organes envahis, seront identifiées comme **lésions cibles**, enregistrées et mesurées à l'inclusion. Les lésions cibles seront sélectionnées d'après leurs tailles (lésions avec le plus grand diamètre) et d'après la possibilité de répéter des mesures précises (soit par techniques d'imageries ou cliniquement). La somme des plus grands diamètres de toutes les lésions cibles sera calculée et rapportée comme la somme des plus grands diamètres (LD) à l'inclusion (Baseline sumo LD). Cette somme des LD au Baseline sera utilisée comme référence pour ensuite caractériser la réponse objective tumorale des dimensions mesurables de la maladie.

Toutes les autres lésions (ou site de la maladie) seront identifiées comme **lésions non-cibles** et seront aussi enregistrées au Baseline. Les mesures ne sont pas requises et ces lésions seront suivies comme « présentes » ou « absentes ».

2) Critères de réponse

a) Evaluation des lésions cibles

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

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

b) Evaluation des lésions non cibles

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

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

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

c) Evaluation de la meilleure réponse globale

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

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

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

NOTES :

- Les patients présentant une détérioration générale de leur état de santé nécessitant un arrêt du traitement sans évidence objective d'une progression de la maladie seront rapportés comme « **détérioration symptomatique** ». Dans ce cas, il faudra s'efforcer de documenter toute progression objective ultérieure, même après arrêt du traitement.
- Les conditions qui définissent **progression précoce, décès précoce et inévaluabilité** sont spécifiques à chaque étude et doivent être clairement définies dans chaque protocole (en fonction de la durée et de la périodicité du traitement).
- Dans certaines circonstances, il peut être difficile de distinguer **maladie résiduelle** et tissu normal. Quand l'évaluation d'une réponse complète dépend de cette situation particulière, il est recommandé de compléter les investigations (cytoponction, biopsies) concernant les lésions résiduelles avant de confirmer la réponse complète.

d) Fréquence des réévaluations tumorales

La fréquence des réévaluations tumorales en cours de traitement sera spécifique à chaque protocole et adaptée au type et au rythme d'administration du traitement. Cependant, dans le contexte d'essai de phase III, dans lesquels le bénéfice du traitement est inconnu, un suivi tous les 2 cycles (par exemple toutes les 6 à 8 semaines) semble être raisonnable. Un intervalle de temps plus petit ou plus grand peut être justifié pour des traitements ou des circonstances particulières. Après la fin du traitement, la répétition des évaluations tumorales dépend du but de l'essai de phase II, le taux de réponse ou le temps jusqu'à événement (progression / décès). Si le temps jusqu'à événement est l'objectif principal de l'étude, des réévaluations de routine doivent être garanties à des fréquences déterminées par le protocole, pour pouvoir détecter les événements attendus pour les patients sortis d'essai. Les intervalles entre les évaluations d'une durée de

deux fois la durée des intervalles pendant l'étude sont souvent respectés, mais aucune règle stricte ne peut être établie.

3) Mesures de confirmation / Durée de réponse

a) Confirmation

Le but principal de la confirmation d'une réponse objective est de minimiser le risque de surestimation du taux de réponse. Cet aspect de l'évaluation de la réponse est particulièrement important dans les essais non randomisés où la réponse est l'objectif principal. Dans ce but, pour être jugé en réponse complète ou partielle, les variations de taille tumorale doivent être confirmées par des études répétées réalisées au moins 4 semaines après que les critères de réponses aient été remplis pour la première fois. Des délais plus longs, déterminés par les protocoles d'essai, peuvent être retenus.

Dans le cas d'une maladie stable, les mesures réalisées lors des examens de suivi doivent remplir les critères de maladie stable au moins une fois après l'inclusion, après un délai minimum (en général pas moins de 6-8 semaines) défini par le protocole.

NOTE :

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

b) Durée de réponse

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

c) Durée d'une maladie stable

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

NOTE :

La durée de réponse ou d'une maladie stable aussi bien que la survie sans progression sont influencées par la fréquence des visites de suivi après l'évaluation de base.

Il n'est pas dans le but de ce guide de définir le standard des fréquences des visites de suivi, qui doit tenir compte de nombreux paramètres comme le type et le stade de la maladie, la périodicité des traitements et les pratiques habituelles. Ainsi, ces limitations dans la précision des objectifs mesurés devront être considérés lors des comparaisons entre essais.

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

Ce document est centré principalement sur la réponse objective. Dans certaines circonstances (tumeurs cérébrales, études d'agents anti cancéreux non cytoreducteurs), l'évaluation de la réponse peut ne pas être la méthode optimale pour détecter un bénéfice pour le patient. Dans ce cas, la survie sans progression / temps jusqu'à progression peut être considérée comme une bonne alternative pour estimer l'effet biologique de nouveaux agents sans mécanisme cytotoxique. Il est clair que dans un essai non contrôlé utilisant la PFS/TTP, il sera nécessaire de bien documenter les données permettant d'estimer la PFS/TTP espérée en absence d'effet thérapeutique. Il est aussi recommandé que l'analyse des résultats soit très vigilante sur la détection des probables biais, en rapport par exemple avec la sélection. Les essais non contrôlés utilisant la PFS ou le TTP comme objectif principal doivent être considérés au cas par cas, et bien décrits dans les protocoles.

4) Revue de la réponse

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

NOTE :

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

5) Rapport des résultats

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

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

NOTE :

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

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

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

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

3. EVALUATION DE LA RÉPONSE DANS LES ESSAIS RANDOMISÉS DE PHASE III

L'évaluation de la réponse dans les essais de phase III peut être un indicateur des effets anti-tumoraux des traitements évalués mais ne prédit pas seulement le bénéfice thérapeutique réel pour la population étudiée. Si la réponse objective est retenue comme objectif principal pour un essai de phase III (seulement dans le cas où une relation directe entre la réponse objective et un réel bénéfice thérapeutique peut être démontré sans ambiguïté pour la population étudiée), les mêmes critères que ceux applicables pour les essais de phase II (recommandations RECIST) peuvent être utilisés.

Par contre, quelques unes des recommandations présentées dans cet article peuvent ne pas être retenues dans des essais comme des essais de phase III, dans lesquels la réponse objective n'est pas l'objectif principal. Par exemple, dans de tels essais, il n'est pas nécessaire de mesurer jusqu'à 10 lésions, ou de confirmer la réponse toutes les 4 semaines. Les protocoles doivent être écrits clairement en veillant à planifier les évaluations de réponse et les confirmations, de manière à éviter les décisions *a posteriori*, pouvant modifier l'évaluabilité des patients.

1) Homogénéisation des définitions

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

- **Réponse non évaluable**

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

- **Survie Globale (Overall Survival)**

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

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

- **Survie en relation avec la molécule cancéreuse**

Période de temps entre une origine bien définie (habituellement la date d'inclusion dans l'essai) et le décès du patient de cause néoplasique. Les patients qui meurent d'autres causes, comme de maladie intercurrente, sont considérés comme des observations censurées. Il s'agit d'une donnée intéressante pour des populations à comorbidités associées.

- **Temps jusqu'à progression (TTP), intervalle sans maladie (Disease free interval)**

TTP = période de temps entre une origine bien définie et la progression de la maladie bien établie, clinique ou histologique. Les patients qui meurent sans évidence de progression de la maladie sont considérés comme censurés.

En situation de traitement adjuvant, les patients qui ont eu un traitement curateur sont déclarés sans maladie jusqu'à la rechute, le TTP est alors appelé « intervalle sans maladie ».

- **Survie Sans Maladie (Disease Free Survival)**

La survie sans maladie, dans les essais de traitement adjuvant, est la période de temps entre le traitement curatif et la rechute ou le décès. Cette donnée cumule à la fois la survie et le temps jusqu'à rechute dans un seul objectif.

- **Durée de réponse**

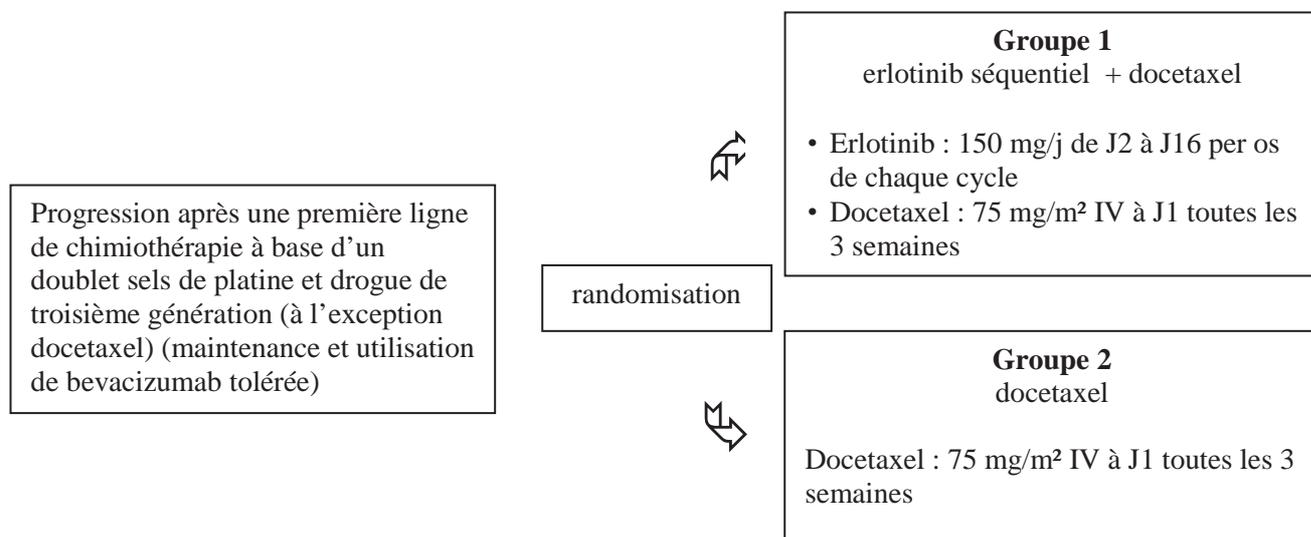
Période de temps entre la réponse au traitement et la rechute. Comme il est souvent difficile de mesurer exactement quand la réponse débute, la durée de réponse peut aussi être définie chez les répondeurs comme la période entre le début du traitement et la rechute.

ANNEXE 4 : ECHELLE ECOG

Critères de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group

GRADE PERFORMANCE STATUS	
0	Capable d'avoir une activité normale sans restriction.
1	Activité physique discrètement réduite mais ambulatoire. Moins de 25 % du temps de jour au lit.
2	Ambulatoire, indépendant, mais incapable d'un travail. Debout moins de 50 % du temps de jour.
3	Capable uniquement de satisfaire ses propres besoins. Confiné au lit près de 75 % du temps d'éveil.
4	Invalide, ne pouvant plus satisfaire seul à ses propres besoins. Au lit toute la journée.

ANNEXE 5 : SCHEMA DE TRAITEMENT



ANNEXE 6 : RCP DOCETAXEL

DOCUMENT ASSOCIE

ANNEXE 7 :RCP ERLOTINIB

DOCUMENT ASSOCIE

ANNEXE 8 : FEUILLE DE DELARATION D'EIG

DOCUMENT ASSOCIE

ANNEXE 9 :QUESTIONNAIRE QUALITE DE VIE EQ 5R

EUROQOL (EQ) - 5D

Questionnaire

Nom : _____

Date : _____

Établissement : _____

 À l'admission Au congé/transfert

Pour chaque catégorie, cochez l'énoncé qui décrit le mieux votre état de santé actuel.
Veuillez cocher une seule case par catégorie.

Mobilité

Diriez-vous que vous :

- n'avez aucune difficulté à marcher
- avez de la difficulté à marcher
- êtes obligé(e) de rester au lit

Soins autonomes

Diriez-vous que vous :

- n'avez pas de difficulté à prendre soin de vous-même
- avez de la difficulté à vous laver et à vous habiller seul(e)
- êtes incapable de vous laver et de vous habiller seul(e)

Activités habituelles (ex. : travail, études, tâches ménagères, activités familiales ou loisirs)

Tous les usagers doivent cocher la 3^e case

Diriez-vous que vous :

- n'avez aucune difficulté à faire vos activités habituelles
- avez de la difficulté à faire vos activités habituelles
- êtes incapable de faire vos activités habituelles

Douleurs / Malaises

Diriez-vous que vous :

- ne ressentez pas de douleur ou de malaise
- ressentez des douleurs ou des malaises légers
- ressentez des douleurs ou des malaises intenses

Inquiétude / Dépression

Diriez-vous que vous :

- êtes ni inquiet(e) ni déprimé(e)
- êtes légèrement inquiet(e) et déprimé(e)
- êtes très inquiet(e) et déprimé(e)

EUROQOL (EQ) - 5D

Questionnaire

Pour vous aider à exprimer votre état de santé, nous vous présentons une échelle (qui ressemble à un thermomètre) sur laquelle le meilleur état de santé imaginable correspond à 100 tandis que le pire état de santé imaginable correspond à 0.

Veuillez considérer 100 comme la pleine forme, et le 0 comme très, très malade, ou à la veille de la mort.

Nous aimerions savoir comment bonne ou mauvaise vous considérez votre santé aujourd'hui. Ceci est votre opinion, sur une échelle de 1 à 100.

Votre propre
état de santé
aujourd'hui

100 (parfaite santé)

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

Pire état de santé
imaginable

ANNEXE 10 : SCHEMA DE SUIVI

Schéma du suivi

	<i>C1</i>	<i>C2</i>	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>C5</i>	<i>C6</i>	<i>C7</i>	<i>C8</i>	<i>CX</i>
	J1	J21	J42	J63	J84	J105	J126	J147	
EVA 1	↑		↑		↑	↑		↑	
			EVA 2		EVA 3	EVA 4		EVA 5	EVA X
									toutes les 6 semaines

ANNEXE 11 : CLASSIFICATION TNM DES CANCERS BRONCHIQUES

CLASSIFICATION TNM 2009 (7EME EDITION)

T – Tumeur primitive

TX : Tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie

T0 : Pas d'évidence de tumeur primitive

Tis : Carcinome in situ

T1 : Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire (c-à-d pas la bronche souche)

T1a : Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension

T1b : Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension

T2 : Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes * :

- atteinte de la bronche de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène
- invasion de la plèvre viscérale
- présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon.

T2a : Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension

T2b : Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension

* les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est de 5 cm ou moins

T3 : Tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleural ou pariétal ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe

T4 : Tumeur de tout taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint

N – Ganglions lymphatiques régionaux

NX : les ganglions ne peuvent pas être évalués

N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale

N1 : métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct

N2 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires

N3 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux

M – Métastase à distance

MX : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées

M0 : absence de métastase à distance

M1 : métastase à distance

M1a : Nodule(s) tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin

M1b : métastase à distance

Classification par stades

Cancer occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M
	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Principale référence : Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2: 706-14, 2007.

ANNEXE 12 : COTATION DES EFFETS SECONDAIRES SELON L'ECHELLE DU NATIONAL CANCER INSTITUTE COMMON TOXICITY CRITERIA (NCI-CTC) VERSION 4 ADAPTEE DE LA VERSION 4.0, NCI, IN LINE LE 28/05/2009 – LE GRADE 5 CORRESPOND A UN DECES

TYPE	1	2	3	4
------	---	---	---	---

HEMATOLOGIQUE

Hémoglobine	10,0 - < N dg/l	8,0 - <10,0 dg/l	6,5 - <8,0 dg/l	< 6,5 dg/l
Leucocytes	3000 - <N /mm ³	2000 - <3000/mm ³	1000 - < 2000/mm ³	< 1000 / mm ³
PN neutrophiles	1500 - < 2000/mm ³	1000 - <1500/mm ³	500 - < 1000/mm ³	< 500 / mm ³
Plaquettes	75 000 - < N / mm ³	50 000 - <75 000/mm ³	10 000 < 50 000/mm ³	< 10 000 / mm ³
Lymphocytes	800 - < N / mm ³	500 - < 800 / mm ³	< 200,500/mm ³	< 200/mm ³
Hémolyse	uniquement test biologique positif	Hémolyse est diminuante du taux d'hémoglobine ≥ 2g, sans transfusion	transfusion et/ou traitement médicamenteux (stéroïdes par ex...)	mise en jeu du pronostic vital lié à l'hémolyse (insuffisance rénale, hypotension...)
Moelle osseuse	Hypocellularité légère (diminution ≤ 25%)	hypocellularité modéré (diminution > 25 et < 50%)	hypocellularité sévère (diminution > 50 et < 75%)	aplasie persistante de plus de 2 semaines

HEMORRAGIQUE dans les 2 cas, précisez le site : hématomèse, épistaxis, hémoptysie

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

INFECTION

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

TYPE	1	2	3	4
------	---	---	---	---

DIGESTIVE

Anorexie	perte d'appétit	diminution de l'alimentation	nécessitant une réhydratation parentérale	nécessitant une sonde gastrique ou une alimentation parentérale
Ascite (non maligne)	asymptomatique	symptomatique nécessitant des diurétiques	symptomatique nécessitant des ponctions	mettant en jeu le pronostic vital
Colite		douleur abdominale avec diarrhée muqueuse et hémorragique	douleur, fièvre, atteinte iléale ou péritonéale (signes radiographiques et/ biopsies	perforation ou méga-colon toxique ou chirurgie
Constipation	modifications diététiques	laxatifs	désobstruction manuelle	méga-colon toxique ou obstruction
Diarrhée	moins de 4 selles/j	4 à 6 selles/j	> 7 selles/j,	admission en soins

			réhydratation parentérale	intensifs, collapsus hémodynamique
Dysphagie-oesophagite (sans relation avec une irradiation)	modérée, possibilité d'alimentation	nécessité d'une alimentation liquide	réhydratation parentérale	obstruction complète nécessitant une alimentation entérale ou parentérale, ou perforation
Gastrite		traitement médical	nécessitant une hospitalisation ou une chirurgie	mettant en jeu le pronostic vital
Iléus (neuro-constipation)		intermittent	traitement médical	nécessitant une chirurgie
Nausées	alimentation possible	diminution significative de l'alimentation	perfusions	
Goût	modérément altéré	nettement altéré		
Vomissements	1-2 épisode/j (sous traitement)	3-5 épisodes/j malgré le traitement	≥ 6 épisodes entéraux sous traitement ou perfusions	alimentation entérale ou soins intensifs
Stomatite, mucite oropharyngée	érythème, ulcérations non douloureuses	érythème ou ulcérations douloureuses ; alimentation et déglutition possibles	nécessité d'une réhydratation IV	ulcérations sévères nécessitant une nutrition entérale ou parentérale

TYPE	1	2	3	4
------	---	---	---	---

REACTION ALLERGIQUE

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

AUDITIVE

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

		traitement	un traitement	
--	--	------------	---------------	--

SYMPTOMES GENERAUX

Fatigue	augmentée mais activités conservées	modérée (ECOG diminué de 1 ou Karnofsky diminué de 20%) gênant l'activité habituelle	sévère (ECOG \geq 2, Karnofsky \leq 40%, impossibilité d'une activité habituelle)	alitement ou invalidité
Fièvre (en l'absence de neutropénie)	38 - 39°C	39,1 - 40°C	$> 40^{\circ}\text{C}$ $\leq 24\text{h}$	$\geq 40^{\circ}\text{C}$ $> 24\text{h}$
Perte de poids	5 à 10%	10 à 20%	$> 20\%$	

RENALE

Créatinine	$> N \times 1,5$	$> N \times 1,5$ à 3	$> N \times 3$ à 6	$> N \times 6$
Protéinurie	+ ou 0,15 à 1 g/j	++ ou +++ 1 à 3 g/j	++++ ou $> 3,5$ g/j	syndrome néphrotique
Insuffisance rénale	-	-	dialyse et réversible	dialyse et irréversible

<i>TYPE</i>	1	2	3	4
-------------	----------	----------	----------	----------

CARDIO-VASCULAIRE

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

DERMATOLOGIQUE

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

TYPE	1	2	3	4
-------------	----------	----------	----------	----------

HEPATIQUE

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

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

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

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

ANNEXE 13 : DECLARATION D'HELSINKI

DECLARATION D'HELSINKI DE L'ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE

Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains
Adoptée par la 18e Assemblée générale, Helsinki, Juin 1964 et amendée par les

29e Assemblée générale, Tokyo, Octobre 1975

35e Assemblée générale, Venise, Octobre 1983

41e Assemblée générale, Hong Kong, Septembre 1989

48e Assemblée générale, Somerset West (Afrique du Sud), Octobre 1996

52e Assemblée générale, Edimbourg, Octobre 2000

l'Assemblée générale de l'AMM, Washington 2002 (addition d'une note explicative concernant le paragraphe 29) et l'Assemblée générale de l'AMM, Tokyo 2004 (addition d'une note explicative concernant le paragraphe 30)

A. INTRODUCTION

1. La Déclaration d'Helsinki, élaborée par l'Association médicale mondiale, constitue une déclaration de principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Celle-ci comprend également les études réalisées sur des données à caractère personnel ou des échantillons biologiques non anonymes.

2. La mission du médecin est de promouvoir et de préserver la santé de l'être humain. Il exerce ce devoir dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.

3. Le Serment de Genève de l'Association médicale mondiale lie le médecin dans les termes suivants : "La santé de mon patient sera mon premier souci" et le Code international d'éthique médicale énonce que "le médecin devra agir uniquement dans l'intérêt de son patient lorsqu'il lui procure des soins qui peuvent avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique ou mentale".

4. Les progrès de la médecine sont fondés sur des recherches qui, in fine, peuvent imposer de recourir à l'expérimentation humaine.

5. Dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.

6. L'objectif essentiel de la recherche médicale sur des sujets humains doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, ainsi que la compréhension des causes et des mécanismes des maladies. Les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, même les plus éprouvées, doivent constamment être remises en question par des recherches portant sur leur efficacité, leur efficience et leur accessibilité.

7. Dans la recherche médicale comme dans la pratique médicale courante, la mise en oeuvre de la plupart des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention expose à des risques et à des contraintes.

8. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui visent à garantir le respect de tous les êtres humains et la protection de leur santé et de leurs droits. Certaines catégories de sujets sont plus vulnérables que d'autres et appellent une protection adaptée. Les besoins spécifiques des sujets défavorisés au plan économique comme au plan médical doivent être identifiés. Une attention particulière doit être portée aux personnes qui ne sont pas en mesure de donner ou de refuser elles-mêmes leur consentement, à celles qui sont susceptibles de donner leur consentement sous la contrainte, à celles qui ne bénéficieront pas personnellement de la recherche et à celles pour lesquelles la recherche est conduite au cours d'un traitement.

9. L'investigateur doit être attentif aux dispositions éthiques, légales et réglementaires applicables à la recherche sur les sujets humains dans son propre pays ainsi qu'aux règles internationales applicables. Aucune disposition nationale d'ordre éthique, légal et réglementaire ne doit conduire à affaiblir ou supprimer les mesures protectrices énoncées dans la présente déclaration.

B. PRINCIPES FONDAMENTAUX APPLICABLES A TOUTE FORME DE RECHERCHE MEDICALE

10. Dans la recherche médicale, le devoir du médecin est de protéger la vie, la santé, la dignité et l'intimité de la personne.

11. La recherche médicale sur des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques Généralement reconnus. Elle doit se fonder sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique et des autres sources pertinentes d'information ainsi que sur une expérimentation appropriée réalisée en laboratoire et, le cas échéant, sur l'animal.

12. Des précautions particulières doivent entourer les recherches pouvant porter atteinte à l'environnement et le bien-être des animaux utilisés au cours des recherches doit être préservé.

13. La conception et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation sur des sujets humains doivent être clairement définies dans un protocole expérimental. Ce protocole doit être soumis pour examen, commentaires, avis et, le cas échéant, pour approbation, à un comité d'éthique mis en place à cet effet. Ce comité doit être indépendant du promoteur, de l'investigateur ou de toute autre forme d'influence indue. Il doit respecter les lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches. Il a le droit de suivre le déroulement des études en cours. L'investigateur a l'obligation de fournir au comité des informations sur le déroulement de l'étude portant en particulier sur la survenue d'événements indésirables d'une certaine gravité. L'investigateur doit également communiquer au comité, pour examen, les informations relatives au financement, aux promoteurs, à toute appartenance à une ou des institutions, aux éventuels conflits d'intérêt ainsi qu'aux moyens d'inciter des personnes à participer à une recherche.

14. Le protocole de la recherche doit contenir une déclaration sur les implications éthiques de cette recherche. Il doit préciser que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

15. Les études sur l'être humain doivent être conduites par des personnes scientifiquement qualifiées et sous le contrôle d'un médecin compétent. La responsabilité à l'égard d'un sujet inclus dans une recherche doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et non au sujet, même consentant.

16. Toute étude doit être précédée d'une évaluation soigneuse du rapport entre d'une part, les risques et les contraintes et d'autre part, les avantages prévisibles pour le sujet ou d'autres personnes. Cela n'empêche pas la participation à des recherches médicales de volontaires sains. Le plan de toutes les études doit être accessible.

17. Un médecin ne doit entreprendre une étude que s'il estime que les risques sont correctement évalués et qu'ils peuvent être contrôlés de manière satisfaisante. Il doit être mis un terme à la recherche si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés ou si des preuves consistantes de résultats positifs et bénéfiques sont apportées.

18. Une étude ne peut être réalisée que si l'importance de l'objectif recherché prévaut sur les contraintes et les risques encourus par le sujet. C'est particulièrement le cas lorsqu'il s'agit d'un volontaire sain.

19. Une recherche médicale sur des êtres humains n'est légitime que si les populations au sein desquelles elle est menée ont des chances réelles de bénéficier des résultats obtenus.

20. Les sujets se prêtant à des recherches médicales doivent être des volontaires informés des modalités de leur participation au projet de recherche.

21. Le droit du sujet à la protection de son intégrité doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour respecter la vie privée du sujet, la confidentialité des données le concernant et limiter les répercussions de l'étude sur son équilibre physique et psychologique.

22. Lors de toute étude, la personne se prêtant à la recherche doit être informée de manière appropriée des objectifs, méthodes, financement, conflits d'intérêts éventuels, appartenance de l'investigateur à une ou des institutions, bénéfices attendus ainsi que des risques potentiels de l'étude et des contraintes qui pourraient en résulter pour elle. Le sujet doit être informé qu'il a la faculté de ne pas participer à l'étude et qu'il est libre de revenir à tout moment sur son consentement sans crainte de préjudice. Après s'être assuré de la bonne compréhension par le sujet de l'information donnée, le médecin doit obtenir son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Lorsque le consentement ne peut être obtenu sous forme écrite, la procédure de recueil doit être formellement explicitée et reposer sur l'intervention de témoins.

23. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne à un projet de recherche, l'investigateur doit être particulièrement prudent si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou est exposé à donner son consentement sous une forme de contrainte. Il est alors souhaitable que le consentement soit sollicité par un médecin bien informé de l'étude mais n'y prenant pas part et non concerné par la relation sujet-investigateur.

24. Lorsque le sujet pressenti est juridiquement incapable, physiquement ou mentalement hors d'état de donner son consentement ou lorsqu'il s'agit d'un sujet mineur, l'investigateur doit obtenir le consentement éclairé du représentant légal en conformité avec le droit en vigueur. Ces personnes ne peuvent être incluses dans une étude que si celle-ci est indispensable à l'amélioration de la santé de la population à laquelle elles appartiennent et ne peut être réalisée sur des personnes aptes à donner un consentement.

25. Lorsque le sujet, bien que juridiquement incapable (un mineur par exemple), est cependant en mesure d'exprimer son accord à la participation à l'étude, l'investigateur doit obtenir que cet accord accompagne celui du représentant légal.

26. La recherche sur des personnes dont il est impossible d'obtenir le consentement éclairé, même sous forme de procuration ou d'expression préalable d'un accord, ne doit être conduite que si l'état physique ou mental qui fait obstacle à l'obtention de ce consentement est une des caractéristiques requises des sujets à inclure dans l'étude. Les raisons spécifiques d'inclure des sujets dans une étude en dépit de leur incapacité à donner un consentement éclairé doivent être exposées dans le protocole qui sera soumis au comité pour examen et approbation. Le protocole doit également préciser que le consentement du sujet ou de son représentant légal à maintenir sa participation à l'étude doit être obtenu le plus rapidement possible.

27. Les auteurs et les éditeurs de publications scientifiques ont des obligations d'ordre éthique. Lors de la publication des résultats d'une étude, les investigateurs doivent veiller à l'exactitude des résultats. Les résultats négatifs aussi bien que les résultats positifs doivent être publiés ou rendus accessibles. Le financement, l'appartenance à une ou des institutions et les éventuels conflits d'intérêt doivent être exposés dans les publications. Le compte-rendu d'une étude non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne doit pas être accepté pour publication.

C. PRINCIPES APPLICABLES A LA RECHERCHE MEDICALE CONDUITE AU COURS D'UN TRAITEMENT

28. Le médecin ne peut mener une recherche médicale au cours d'un traitement que dans la mesure où cette recherche est justifiée par un possible intérêt diagnostique, thérapeutique ou de prévention. Quand la recherche est associée à des soins médicaux, les patients se prêtant à la recherche doivent bénéficier de règles supplémentaires de protection.

29. Les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage. Cela n'exclut ni le recours au placebo ni l'absence d'intervention dans les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée.

30. Tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura montré la supériorité.

31. Le médecin doit donner au patient une information complète sur les aspects des soins qui sont liés à des dispositions particulières du protocole de recherche. Le refus d'un patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations que le médecin entretient avec ce patient.

32. Lorsqu'au cours d'un traitement, les méthodes établies de prévention, de diagnostic ou de thérapeutique s'avèrent inexistantes ou insuffisamment efficaces, le médecin, avec le consentement éclairé du patient, doit pouvoir recourir à des méthodes non éprouvées ou nouvelles s'il juge que celles-ci offrent un espoir de sauver la vie, de rétablir la santé ou de soulager les souffrances du malade. Ces mesures doivent, dans toute la mesure du possible, faire l'objet d'une recherche destinée à évaluer leur sécurité et leur efficacité. Toute nouvelle information sera consignée et, le cas échéant, publiée. Les autres recommandations appropriées énoncées dans la présente déclaration s'appliquent.

ANNEXE 14 : AVIS DU CCP

ANNEXE 15 :AVIS AFSSAPS

ANNEXE 16 : ATTESTATION ASSURANCE

ANNEXE 17 : COMITE DE SURVEILLANCE

Pr Jean-Louis PUJOL
Pr Jean-François CORDIER
Dr François CHAUMY
Dr Isabelle BORGET