

# **PROTOCOLE ESOGIA-GFPC 08-02**

## **Elderly Selection on Geriatric Index Assessment**

### **Titre de l'essai :**

Etude de phase III randomisée, multicentrique comparant chez des sujets âgés de plus de 70 ans atteints de cancer bronchique non à petites cellules de stade IV une stratégie « classique » d'attribution d'un traitement par bithérapie à base de carboplatine ou une monothérapie par Docetaxel seul basée sur le PS et l'âge à une stratégie « optimisée » utilisant les mêmes drogues attribuées selon une échelle gériatrique simplifiée de dépistage plus ou moins complétée d'une évaluation gériatrique approfondie.

**Promoteur :** CHU de Rennes

**Centres participants :** Centres du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC)

**Investigateur Principal :** Dr Romain CORRE, Service de Pneumologie du CHU de Rennes

**Investigateur associé :** Pr Alain Vergnenègre, SIME, Hôpital du Cluzeau de Limoges

**Méthodologistes :** Dr Christophe Combescure, Dr Christel Castelli, Dr Christophe Demattei  
Pr Jean-Pierre Daures, service de biostatistiques du CHU de Nîmes

**Durée de l'étude :** 36 mois

**Echelle gériatrique** développée en collaboration avec le Pr Daniel Balas, GRTV (Groupe de recherche sur la trophicité et le vieillissement), Faculté de médecine de Nice, Unité d'évaluation gérontologique- CHU- Hôpital de Cimiez à Nice

SAISIE ET TRAITEMENT DES DONNEES :

Groupe Peter Holmes  
65, rue Paul Eluard  
93 200 Saint Denis  
Tel : +33 (0)1 55 87 65 20  
Fax : +33 (0)1 55 87 65 21

MONITORING :

ARCALIB  
Association d'ARC Freelances  
Représentée par Mme Anne REGARD  
Tél / Fax : 04 42 92 08 57  
e-mail: [anne.regard@wanadoo.fr](mailto:anne.regard@wanadoo.fr)  
et par Mme Sophie LECANUET  
Tel: 06 17 98 75 16  
e-mail: [sophie.lecanuet@wanadoo.fr](mailto:sophie.lecanuet@wanadoo.fr)

**PAGE DE SIGNATURES**

**INVESTIGATEUR COORDONNATEUR**

J'ai lu l'ensemble des pages du protocole de l'essai clinique dont le CHRU de Rennes est le promoteur. Je confirme qu'il contient toutes les informations nécessaires à la conduite de l'essai. Je m'engage à réaliser l'essai en respectant le protocole et les termes et conditions qui y sont définis. Je m'engage à réaliser l'essai en respectant :

- les principes de la "Déclaration d'Helsinki",
- les règles et recommandations de bonnes pratiques cliniques internationales (ICH-E6) et française (règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain - décisions du 24 novembre 2006)
- la législation nationale et la réglementation relative aux essais cliniques,
- la conformité avec la Directive Essais Cliniques de l'UE [2001/20/EC] dont une copie de chaque m'a été remise par le promoteur.

Je m'engage également à ce que les investigateurs et les autres membres qualifiés de mon équipe aient accès aux copies de ce protocole et des documents relatifs à la conduite de l'essai pour leur permettre de travailler dans le respect des dispositions figurant dans ces documents.

**NOM: Dr Romain Corre**

Signature : .....

Date : Le .../.... 2009

**PROMOTEUR**

**Promoteur : CHU de Rennes**

**NOM : Yves Rayer**

Signature : .....

Date : Le .../.... 2009

## LISTE DES 46 EQUIPES PARTICIPANTES

### **Equipe 00**

A.VERGNENEGRE, F. BONNAUD, B. MELLONI  
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](mailto:alain.vergnenegre@unilim.fr), [melloni@unilim.fr](mailto:melloni@unilim.fr)

### **Equipe 01**

F. BLANCHON - M. GRIVAUX – C. LOCHER  
CH Meaux  
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](mailto:m-grivaux@ch-meaux.fr), [f-blanchon@ch-meaux.fr](mailto:f-blanchon@ch-meaux.fr)  
[Ch-locher@ch-meaux.fr](mailto:Ch-locher@ch-meaux.fr)

### **Equipe 03**

G. ROBINET - S. GOUVA  
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](mailto:gilles.robinet@chu-brest.fr) ; [sylvie.gouva@chu-brest.fr](mailto:sylvie.gouva@chu-brest.fr);

### **Equipe 04**

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

### **Equipe 05**

JC. MOURIES  
Service de Pneumologie  
Centre Hospitalier  
Route Impériale Paese Nuovo  
20206 BASTIA  
Tél : 04 95 59 10 80  
Fax : 04 95 59 12 86  
Email : [jcmourie@ch-bastia.fr](mailto:jcmourie@ch-bastia.fr)

### **Equipe 06**

Ph. ASTOUL - F. BARLESI  
Hôpital Sainte Marguerite  
Département des Maladies Respiratoires  
270, boulevard Sainte Marguerite  
13009 MARSEILLE  
Tel: 04 91 74 47 36  
Fax: 04 91 75 11 31  
Email: [philippe.astoul@ap-hm.fr](mailto:philippe.astoul@ap-hm.fr)  
; [fabrice.barlesi@ap-hm.fr](mailto:fabrice.barlesi@ap-hm.fr)

### **Equipe 07**

H. LE CAER – JR BARRIERE  
Service de Pneumologie  
C.H. Route Montferrat  
83300 DRAGUIGNAN  
Tel: 04 94 60 51 12  
Fax: 04 94 60 58 11  
Email: [herve.lecaer@ch-draguignan.fr](mailto:herve.lecaer@ch-draguignan.fr); [jean-renaud.barriere@ch-draguignan.fr](mailto:jean-renaud.barriere@ch-draguignan.fr)

### **Equipe 08**

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

### **Equipe 09**

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

### **Equipe 10**

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

### **Equipe 11**

L. FALCHERO  
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](mailto:lfalchero@ch-villefranche.fr), [cdussopt@ch-villefranche.fr](mailto:cdussopt@ch-villefranche.fr);  
[sblandin@ch-villefranche.fr](mailto:sblandin@ch-villefranche.fr)

### **Equipe 12**

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

### **Equipe 13**

J.M. CHAVAILLON  
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  
Email: [jean-michel.chavaillon@ch-antibes.fr](mailto:jean-michel.chavaillon@ch-antibes.fr);

### **Equipe 14**

H. BERARD  
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 : [hberard@libertysurf.fr](mailto:hberard@libertysurf.fr)

---

**Equipe 15****JM. VERNEJOUX**

CHU de Bordeaux  
Hôpital du Haut Lévéque  
Avenue Magellan  
33604 **PESSAC**  
tél : 05 57 65 60 89  
fax : 05 57 65 65 47  
Email : [jean-marc.vernejoux@chu-bordeaux.fr](mailto:jean-marc.vernejoux@chu-bordeaux.fr)

**Equipe 16**

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

---

**Equipe 17****D. PAILLOTIN**

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](mailto:dominique.paillotin@chu-rouen.fr)

**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](mailto:luc.thiberville@chu-rouen.fr); [Suzanna.bota@chu-rouen.fr](mailto:Suzanna.bota@chu-rouen.fr)

---

**Equipe 19****J.Y. DELHOUME**

Centre Hospitalier Général  
Service de Pneumologie-Allergologie  
24019 **PERIGUEUX CEDEX**  
Tel: 05 53 45 26 69  
Fax: 05 53 45 26 70  
Email: [jy.delhoume@ch-perigueux.fr](mailto:jy.delhoume@ch-perigueux.fr)

**Equipe 20****H. LENA - C. BELLEGUIC- R. CORRE**

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](mailto:herve.lena@chu-rennes.fr) ; [chantal.belleguic@chu-rennes.fr](mailto:chantal.belleguic@chu-rennes.fr) ; [romain.corre@chu-rennes.fr](mailto:romain.corre@chu-rennes.fr)

---

**Equipe 21****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](mailto:daniel.coetmeur@ch-stbrieuc.fr); [gwenaelle.legarff@ch-stbrieuc.fr](mailto:gwenaelle.legarff@ch-stbrieuc.fr); [guillaume.levellier@ch-stbrieuc.fr](mailto:guillaume.levellier@ch-stbrieuc.fr); [eric.briens@ch-stbrieuc.fr](mailto:eric.briens@ch-stbrieuc.fr)

**Equipe 22****E. BOUCHAERT - J. CREQUIT**

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

---

**Equipe 23****S. HOMINAL**

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

**Equipe 25****J.B. AULIAC**

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

---

**Equipe 26****C. CHOUAID- M. BAUD**

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

**Equipe 267****H. JULLIAN- C. SIMONIAN**

Service de Pneumologie- Allergologie  
Centre Hospitalier de Martigues  
3, boulevard des Rayettes – BP 248  
13695 **MARTIGUES**  
Tel. : 04 42 43 23 90  
Fax : 04 42 43 23 91  
Email : [herve.jullian@ch-martigues.fr](mailto:herve.jullian@ch-martigues.fr) ; [lat.simonian@ch-martigues.fr](mailto:lat.simonian@ch-martigues.fr)

---

**Equipe 30****S.CHOUBE**

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](mailto:schouabe@ch-charleville-mezieres.fr)

**Equipe 31****Th. URBAN - 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](mailto:thurban@chu-angers.fr); [thjeanfaivre@chu-angers.fr](mailto:thjeanfaivre@chu-angers.fr) ; [johureaux@chu-angers.fr](mailto:johureaux@chu-angers.fr);

---

**Equipe 32****Ph. DAVID**

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](mailto:philippe.david@chi-elbeuf-louviers.fr) ; [colette.vincent@chi-elbeuf-louviers.fr](mailto:colette.vincent@chi-elbeuf-louviers.fr)

**Equipe 33****I. MONNET**

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](mailto:Isabelle.Monnet@chicreteil.fr) ; [laurence.jabot@chicreteil.fr](mailto:laurence.jabot@chicreteil.fr)

---

**Equipe 34****V. GRANGEON- L.VINCENT**

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

**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](mailto:vetmandre@aol.com) ; [fgrassin@wanadoo.fr](mailto:fgrassin@wanadoo.fr)

---

**Equipe 36****J. MAZIERES**

Service du Pr Carles  
CHU  
24 Chemin de Pouvoirville  
31059 **TOULOUSE** cedex 9  
Tél : 05 67 77 18 37 – JM 18 31  
Fax : 05 67 77 14 86  
Email : [mazieres.j@chu-toulouse.fr](mailto:mazieres.j@chu-toulouse.fr)

**Equipe 38****G. OLIVIERO – P. ASSOULINE**

CHR de Longjumeau  
Service de Pneumologie  
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](mailto:gerard.oliviero@ch-longjumeau.fr) ; [pascal.assouline@ch-longjumeau.fr](mailto:pascal.assouline@ch-longjumeau.fr)

---

**Equipe 41****C. DUJON**

Hôpital A. Mignot  
Service de Pneumologie.  
177, rue de Versailles  
78157 **LE CHESNAY** Cedex  
Tél : 01 39 63 88 88  
Fax : 01 39 63 88 89  
Email : [CDujon@ch-versailles.fr](mailto:CDujon@ch-versailles.fr)

**Equipe 42****E. IGLESIAS**

Service de Pneumologie  
Hôpital d'Orléans  
14, avenue de l'hôpital  
45100 **ORLEANS**  
02 38 47 45 57  
Email : [Esther.iglesias@chr-orleans.fr](mailto:Esther.iglesias@chr-orleans.fr)

---

**Equipe 43****R. GERVAIS**

Centre François Baclesse  
3, Avenue du Général Harris  
14 076 **CAEN** Cedex 05  
Tel : 02.31.45.50.13  
Fax : 02.31.45.50.35  
Email : [r.gervais@baclesse.f](mailto:r.gervais@baclesse.f)

**Equipe 44****R. LAMY**

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](mailto:r.lamy@ch-bretagne-sud.fr)

---

**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](mailto:francois.geraldine@chu-amiens.fr)

**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 : [acya.bizieux@chd-vendee.fr](mailto:acya.bizieux@chd-vendee.fr) ; [mariearcq@wanadoo.fr](mailto:mariearcq@wanadoo.fr)

---

**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](mailto:gislaine.fraboulet@ch-pontoise.fr)

**Equipe 50 :****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 : [clarisse.valette@ch-toulon.fr](mailto:clarisse.valette@ch-toulon.fr)

---

**Equipe 54****Sophie BAYLE**

CHU de Saint Etienne

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](mailto:sophie.bayle@chu-st-etienne.fr) ;**Equipe 56 :****E. DANSIN**

Centre Oscar Lambret

3 Rue F Combemale BP 307

59 020 **LILLE** Cedex

Tél : 03 20 29 59 20

Fax : 03 20 29 59 63

Email : [e.dansin@o-lambret.fr](mailto:e.dansin@o-lambret.fr)

---

**Equipe 57****Daniel CASTERA**

Centre Catalan d'Oncologie

80 Rue Pascal-Marie Agasse

66000 **PERPIGNAN**

Tél : 04 68 55 74 96

Fax : 04 68 83 57 90

Email : [daniel.castera@aliceadsl.fr](mailto:daniel.castera@aliceadsl.fr)

---

**Equipe 59****Anne MADROSZYK**

Institut Paoli-Calmette

Service Oncologie Médicale

232 Bd Sainte Marguerite

13 000 **MARSEILLE**

Tél : 04 91 22 37 89

Fax : 04 91 22 36 70

Email : [madroszyka@marseille.fnclcc.fr](mailto:madroszyka@marseille.fnclcc.fr)

## **Introduction :**

Le Groupe Français de Pneumo – Cancérologie (GFPC) est un groupe collaborateur de recherche clinique, fondé en 1984, qui réunit aujourd’hui une cinquantaine d’équipe de pneumo oncologie (CHU, CHG). Il a développé depuis plusieurs années (1,2) des travaux spécifiques, multicentriques, sur les personnes âgées avec en particulier la mise en place d’études de phases 2 randomisées permettant de valider l’utilisation d’indices spécifiques d’évaluation gériatriques pour mieux sélectionner les patients âgés atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastasés ou localement avancées (3,4). Il mène actuellement 2 études randomisées de phase 2 utilisant les indices d’évaluation gériatriques développés en collaboration avec l’équipe de gériatrie du Pr Balas (essai GFPC 0504 -100 patients inclus sur les 100 prévus et essai 0505 – 33 patients inclus sur 100 prévus). Dans ces 2 essais, l’outil gériatrique est informatisé par l’intermédiaire d’un assistant personnel permettant une utilisation de l’outil en consultation ou au lit du patient (<http://www.g-f-p-c.org/protocoles-public/protocoles-en-cours-public/>).



## Résumé :

Etude de phase III randomisée multicentrique consacrée aux sujets âgés de plus de 70 ans atteints de cancer bronchique non à petites cellules de stade IV ayant un PS de 0, 1 ou 2 et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure. L'objectif est de valider l'utilisation d'une évaluation gériatrique simplifiée (EGS) comme outil de dépistage. En l'absence d'anomalie détectée à l'EGS, les patients seront traités par une bi-thérapie à base de platine (carboplatine + pemetrexed (Alimta®)) si histologie non-épidermoïde, carboplatine + gemcitabine (Gemzar®) si histologie épidermoïde) sans autre évaluation gériatrique complémentaire. En cas d'anomalie détectée, ils bénéficieront d'une EGA permettant selon la définition de la fragilité par Balducci de distinguer deux sous-populations de patients recevant respectivement une monothérapie par docetaxel (Taxotère®) ou les meilleurs soins de support.

Cette stratégie utilisant un dépistage par l'EGS est comparée à un algorithme de traitement sans aucune évaluation gériatrique utilisant les critères usuels que sont le PS et l'âge. Le critère de jugement principal est le temps jusqu'à échec

L'EGS utilisée est composée de l'index des co-morbidités de Charlson, d'une évaluation fonctionnelle par le PS, l'échelle ADL de Katz et l'échelle IADL simplifiée de Lawton, d'une évaluation cognitive simplifiée par le mini-MMSE proposée selon les travaux de Schultz-Larsen, d'une échelle gériatrique de dépression GDS 5, de la recherche d'un syndrome gériatrique défini par l'existence d'une démence, de chutes à répétition, d'une incontinence urinaire et fécale. La validation de cette EGS se fera par comparaison à l'EGA qui sera réalisée à l'inclusion chez l'ensemble des patients. La totalité des éléments de l'EGS appartiennent à l'EGA.

Les autres objectifs secondaires étudiés seront la qualité de vie mesurée par les questionnaires LCSS et EuroQoL, la survie globale, les taux de réponse objective, l'analyse des toxicités enfin nous étudierons le pouvoir prédictif d'indices nutritionnels tels que le PINI et le score de Buzby sur la survie, la réponse et la tolérance au traitement.

# SOMMAIRE

	page
Liste des investigateurs.....	3
Synopsis.....	13
<b>1- Rationnel de l'étude.....</b>	<b>27</b>
<b>1.1- Données épidémiologiques.....</b>	<b>27</b>
<b>1.2- Justificatif d'une étude portant sur le cancer bronchique         non à petites cellules chez le sujet âgé.....</b>	<b>27</b>
<b>1.3- Justificatif d'une étude visant à déterminer des critères         de sélection des patients susceptibles de recevoir une         chimiothérapie.....</b>	<b>28</b>
<b>1.4- Intérêt de développer une échelle gériatrique simplifiée.....</b>	<b>29</b>
<b>1.5- Choix des chimiothérapies.....</b>	<b>30</b>
<b>2- Méthodologie.....</b>	<b>33</b>
<b>3- Objectifs de l'étude.....</b>	<b>34</b>
<b>3.1- Objectif principal.....</b>	<b>34</b>
<b>3.2- Objectifs secondaires.....</b>	<b>34</b>
<b>4- Critères de jugement et d'évaluation.....</b>	<b>34</b>
<b>4.1- Critères de jugement.....</b>	<b>34</b>
<b>4.2- Critères d'évaluation.....</b>	<b>35</b>
<b>5- Critères d'éligibilité.....</b>	<b>36</b>
<b>5.1- Critères d'inclusion.....</b>	<b>36</b>
<b>5.2- Critères de non-inclusion.....</b>	<b>37</b>
<b>6- Déroulement de l'essai.....</b>	<b>38</b>
<b>6.1- Inclusion des patients.....</b>	<b>38</b>
<b>6.1.1- Bilan réalisé avant l'inclusion (EVA 1).....</b>	<b>38</b>
<b>6.1.2- Procédures d'inclusion dans l'essai.....</b>	<b>40</b>
<b>6.1.3- Recueil des données.....</b>	<b>40</b>
<b>6.1.4- Randomisation.....</b>	<b>40</b>

<b>6.2- Attribution des traitements.....</b>	<b>40</b>
<b>6.2.1- Bras A.....</b>	<b>40</b>
<b>6.2.3- Bras B.....</b>	<b>40</b>
<b>6.3- Administration des traitements.....</b>	<b>44</b>
<b>6.3.1- Carboplatine-pemetrexed (Alimta®) ou carboplatine-gemcitabine (Gemzar®)</b>	<b>45</b>
<b>6.3.1.1- Pemetrexed (Alimta®).....</b>	<b>45</b>
<b>6.3.1.2- Gemcitabine (Gemzar®).....</b>	<b>46</b>
<b>6.3.1.3- Carboplatine.....</b>	<b>47</b>
<b>6.3.1.4- Acide folique.....</b>	<b>47</b>
<b>6.3.1.5- Vitamine B12.....</b>	<b>47</b>
<b>6.3.1.6- Dexamethasone.....</b>	<b>48</b>
<b>6.3.1.7- Adaptation des doses des associations carboplatine -pemetrexed (Alimta®) ou carboplatine-gemcitabine (Gemzar®) selon la toxicité hématologique.....</b>	<b>49</b>
<b>6.3.1.8- Adaptation des doses des associations carboplatine -pemetrexed (Alimta®) selon la toxicité non-hématologique.....</b>	<b>50</b>
<b>6.3.1.9- Adaptation des doses des associations carboplatine -gemcitabine (Gemzar®) selon la toxicité non-hématologique.....</b>	<b>52</b>
<b>6.3.1.10- Traitements concomittants.....</b>	<b>53</b>
<b>6.3.1.11- Effets indésirables.....</b>	<b>55</b>
<b>6.3.2- Docetaxel (Taxotère®).....</b>	<b>59</b>
<b>6.3.2.1- Modalités d'administration.....</b>	<b>59</b>
<b>6.3.2.2- Adaptation des doses selon la toxicité hématologique</b>	<b>61</b>
<b>6.3.2.3- Adaptation des doses selon la toxicité non-hématologique.....</b>	<b>62</b>
<b>6.3.2.4- Traitements concomittants.....</b>	<b>64</b>
<b>6.3.2.5- Effets indésirables liés au docétaxel (Taxotère®)...</b>	<b>66</b>
<b>6.4- Evaluation et modalités de suivi.....</b>	<b>67</b>
<b>6.4.1- Evaluation au cours de la chimiothérapie.....</b>	<b>67</b>
<b>6.4.2- Evaluation au cours de la phase de surveillance.....</b>	<b>68</b>
<b>7 - Critères d'arrêt du traitement.....</b>	<b>69</b>

<b>8- Critères d'évaluation.....</b>	<b>70</b>
<b>8.1- Eligibilité et évaluation des patients.....</b>	<b>70</b>
<b>8.2- Evaluation de la toxicité.....</b>	<b>70</b>
<b>8.3- Définition des cibles d'évaluation.....</b>	<b>70</b>
<b>8.4- Temps jusqu'à la progression/rechute.....</b>	<b>71</b>
<b>9- Evènements intercurrents.....</b>	<b>71</b>
<b>9.1- Définitions.....</b>	<b>71</b>
<b>9.1.1- Evènement grave.....</b>	<b>71</b>
<b>9.1.2- Evènement inattendu.....</b>	<b>72</b>
<b>9.1.3- Critère d'intensité.....</b>	<b>72</b>
<b>9.1.4- Critère d'imputabilité.....</b>	<b>72</b>
<b>9.2- Recueil des données.....</b>	<b>73</b>
<b>9.3- Conduite à tenir en cas d'évènement grave.....</b>	<b>74</b>
<b>9.4- Déclaration des évènements graves.....</b>	<b>74</b>
<b>9.5- Suivi des EIG.....</b>	<b>75</b>
<b>9.6- Rapport annuel de sécurité.....</b>	<b>76</b>
<b>10- Méthodes statistiques.....</b>	<b>77</b>
<b>10-1- Calcul du nombre de sujets nécessaires.....</b>	<b>77</b>
<b>10.2- Analyse des données de l'étude.....</b>	<b>78</b>
<b>11- Aspects administratifs.....</b>	<b>81</b>
<b>11.1- Monitoring.....</b>	<b>81</b>
<b>11.2- Obligation du promoteur.....</b>	<b>81</b>
<b>11.3- Obligations de l'investigateur.....</b>	<b>82</b>
<b>11.4- Recueil de l'information.....</b>	<b>83</b>
<b>11.5- Rapport final et publications.....</b>	<b>83</b>
<b>11.6- Procédures d'amendement et d'avenant.....</b>	<b>84</b>
<b>11.7- Assurance de qualité.....</b>	<b>84</b>
<b>11.8- Comité d'évaluation.....</b>	<b>84</b>
<b>11.9- Calendrier de l'étude.....</b>	<b>85</b>
<b>11.10- Arrêt prématuré de l'étude.....</b>	<b>85</b>

<b>12- Bibliographie.....</b>	<b>86</b>
<b>13- Table des Annexes.....</b>	<b>91</b>
<b>Note d'information et consentement éclairé.....</b>	<b>94</b>

**SYNOPSIS:                    PROTOCOLE ESOGIA-GFPC 08-02**  
**Elderly Selection on Geriatric Index Assessment**

<b>1-Titre de l'essai</b>	Etude de phase III randomisée, multicentrique comparant chez des sujets âgés de 70 ans et plus atteints de cancer bronchique non à petites cellules de stade IV une stratégie « classique » d'attribution d'un traitement par bithérapie à base de carboplatine ou par une monothérapie à base de Docetaxel seul basée sur le PS et l'âge à une stratégie « optimisée » utilisant les mêmes drogues attribuées selon une échelle gériatrique simplifiée de dépistage plus ou moins complétée d'une évaluation gériatrique approfondie.
<b>2- Promoteur</b>	CHU de Rennes
<b>3- Investigateur Coordonnateur de l'Etude</b>	Dr R. CORRE Service de Pneumologie Centre Hospitalier Pontchaillou 35 033 Rennes Cedex 09
<b>4- Centres participants</b>	Centres du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC)
<b>5- Méthodologie</b>	Etude de phase III, randomisée, multicentrique, contrôlée, ouverte à 2 bras

<p><b>6- Objectifs</b></p>	<p><b>Objectif principal</b></p> <p>Déterminer l'apport de l'utilisation d'une évaluation gériatrique comme aide à l'attribution d'une bithérapie à base de platine ou d'une monochimiothérapie chez des sujets âgés atteints de CBNPC au stade avancé en comparant le temps jusqu'à échec dans deux bras :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>bras A</u> : Traitements par bithérapie à base de Carboplatine (Carboplatine-Pemetrexed (Alimta<sup>®</sup>) pour les non-épidermoïdes, Carboplatine-Gemcitabine (Gemzar<sup>®</sup>) pour les épidermoïdes) ou Docetaxel (Taxotère<sup>®</sup>) seul attribués selon le PS ou l'âge.</li> <li>• <u>bras B</u> : Traitements par bithérapie à base de Carboplatine (Carboplatine-Pemetrexed (Alimta<sup>®</sup>) pour les non-épidermoïdes, Carboplatine-Gemcitabine (Gemzar<sup>®</sup>) pour les épidermoïdes) ou Docetaxel (Taxotère<sup>®</sup>) seul ou meilleurs soins de support attribués selon une évaluation par une évaluation gériatrique simplifiée plus ou moins complétée d'une évaluation gériatrique approfondie</li> </ul> <p><b>Objectifs secondaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recherche d'une corrélation entre l'EGS et l'EGA sur l'ensemble de la population étudiée</li> <li>- Comparaison des scores de qualité de vie et de leur évolution dans le temps</li> <li>- Comparaison des taux de réponse objective entre les deux bras</li> <li>- Comparaison de la survie globale</li> <li>- Comparaison des toxicités des différentes chimiothérapies entre les deux bras.</li> <li>- Recherche d'un pouvoir prédictif de données biologiques tels que le PINI et de l'index de Buzby sur la survie, la réponse et la tolérance au traitement</li> </ul>
<p><b>7- Nombre de patients</b></p>	<p>490 patients (245 par bras)</p>

<b>8- Période d'inclusion</b>	Septembre 2009 –Août 2012 Suivi : 6 mois après le dernier patient inclus
-------------------------------	---



## 9- Critères d'inclusion

- CBNPC prouvé cytologiquement ou histologiquement (adénocarcinome, carcinome épidermoïde, carcinome à grandes cellules) de stade IV histologiquement ou cytologiquement prouvées.
- Pas de chimiothérapie systémique antérieure pour cancer bronchique.
- Présence d'au moins une cible mesurable selon les règles du RECIST, en territoire non irradié.
- Age strictement supérieur ou égal à 70 ans.
- PS 0, 1 ou 2.
- Espérance de vie supérieure à 12 semaines.
- Clearance de la créatinine > ou égale à 45 ml/mn calculée par la formule MDRD (Modification in the Diet in Renal Disease).
- 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, TGO et TGP < 2,5 x normale.
- 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 stérile 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.

**10- CRITERES DE  
NON-INCLUSION**

- Autres pathologies sévères concomitantes survenues dans les 6 mois précédents l'inclusion : infarctus du myocarde, angor sévère ou instable, pontage coronarien ou artériel périphérique, insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV NYHA, accident vasculaire cérébral constitué ou transitoire, neuropathie périphérique de grade au moins égal à 2, ulcère gastro-duodéal, oesophagite érosive ou gastrite, troubles neurologiques ou psychiatriques interdisant la compréhension de l'essai, état infectieux non contrôlé.
- Passé ou concomitance d'un autre cancer hormis un cancer baso-cellulaire de la peau ou un carcinome in situ du col utérin traité, ou un cancer localisé de la prostate de bas grade (score de Gleason  $\leq 6$ ) traité de façon adapté, à moins que la tumeur initiale fut diagnostiquée et définitivement traitée il y a plus de 5 ans sans argument pour une récurrence.
- Cancer bronchiolo-alvéolaire ou neuroendocrine ou composite
- Syndrome cave supérieur.
- Patient ayant des métastases cérébrales symptomatiques ou qui nécessitent actuellement un traitement par stéroïdes ou anticonvulsivant.
- Performance Status supérieur à 2 (ECOG).
- Présence d'un troisième secteur liquidien significatif (par exemple ascite ou épanchement pleural) qui ne peut être contrôlé par drainage ou d'autres procédures avant l'inclusion dans l'étude
- Impossibilité d'interrompre un traitement par aspirine (si dose supérieure à 1.3 grammes par jour) ou AINS, pour une période de 5 jours (8 jours pour des agents de longue durée d'action tels que le piroxicam)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contre-indication définitive à l'usage des corticoïdes, de l'acide folique ou en cas d'histologie non épidermoïde à la vitamine B 12.</li> <li>• Toute radiothérapie concomitante, sauf s'il s'agit d'une radiothérapie osseuse localisée à visée palliative.</li> <li>• Administration concomitante d'une ou plusieurs autres thérapeutiques anti-tumorales.</li> <li>• Vaccination récente contre la fièvre jaune (dans les 30 jours précédents l'inclusion).</li> <li>• Conditions psychologiques, familiales, sociologiques ou géographiques ne permettant pas un suivi thérapeutique tel que défini par le protocole.</li> <li>• Privation de liberté à la suite d'une décision judiciaire ou administrative.</li> <li>• Contre-indication aux produits de l'étude.</li> <li>• Participation concomitante à un autre essai clinique.</li> </ul>
<p><b>11- Traitement</b></p>	<p><b><u>BRAS A:</u></b> (245 patients)  <u>Si PS = 2 et/ou âge &gt; 75 ans :</u> Docetaxel (Taxotère®) 38 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8, J1=J21.  Maximum 4 cycles de 3 semaines.</p> <p><u>Si PS = 0 ou 1 et âge ≤75 ans :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- si tumeur non épidermoïde : Carboplatine® AUC 5 à J1 et pemetrexed (Alimta®) 500 mg/m<sup>2</sup> à J1, J1=J21 avec supplémentation vitaminique B9 et B12.</li> <li>- Si tumeur épidermoïde : Carboplatine AUC 5 à J1 et Gemcitabine (Gemzar®)1000 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8, J1=J21.</li> </ul> <p>Maximum 4 cycles de 3 semaines.</p> <p><b><u>BRAS B:</u></b> (245 patients)</p> <p><b>Traitement en cas de test de dépistage par EGS négatif :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- si tumeur non épidermoïde : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carboplatine® AUC 5 à J1 et pemetrexed (Alimta®) 500 mg/m<sup>2</sup> J1, J1=J21 avec supplémentation vitaminique B9 et B12. Maximum 4 cycles de trois semaines.</li> </ul> </li> </ul>

	<p>- si tumeur épidermoïde :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Carboplatine AUC 5 à J1 et Gemcitabine (Gemzar®) 1000 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8, J1=J21.</li></ul> <p><b>Traitement en cas de test de dépistage par EGS positif (CF tableau n°1) :</b></p> <p>Les sujets <b>vulnérables</b> reçoivent : Docetaxel (Taxotère®) 38 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8, J1=J21. Maximum 4 cycles de 3 semaines</p> <p>Les sujets <b>fragiles</b> sont considérés comme à haut risques de complications sous traitement chimiothérapique et reçoivent donc les meilleurs soins de support (MSS) avec une prise en charge gériatrique adaptée.</p>
--	---

## 12- Bilans d'évaluation et modalité de suivie

Bilan à l'inclusion (EVA 1) pour tous les patients inclus dans l'étude:

- Examen clinique avec poids, taille, surface corporelle, Performance Status, mensuration des cibles mesurables
- Questionnaires de qualité de vie (Lung Cancer Symptom Scale, EuroQoL)
- Evaluation gériatrique approfondie recueillie sur un ordinateur personnalisé
- Biologie : NFP, ionogramme sanguin, créatininémie avec calcul ou mesure de la clearance de la créatinine selon la formule MDRD, TGO, TGP, bilirubine, PAL, LDH, homocystéinémie, D-Dimères, (réalisée dans les 8 jours précédant le début du traitement),

Calcul du score PINI

$$= \frac{\text{CRP (mg/l)} \times \text{orosomucoïde (mg/l)}}{\text{Albuminémie (g/l)} \times \text{transthyrétine (mg/l)}}$$

Calcul du score NRI ou index de Buzby

$$= 1.519 \times \text{Albumine} + 0.417 \times \frac{\text{poids actuel}}{\text{poids habituel}} \times 100$$

Calcul du rapport CRP/albuminémie

- Imagerie : radiographie thoracique de face, scanner thoracique avec coupes sur les aires surrenaliennes, échographie abdominale et/ou scanner abdominal si nécessité de mesure de lésions hépatiques, scanner ou IRM cérébrale, scintigraphie osseuse avec éventuels clichés osseux centrés ou PET scanner (réalisé dans les 28 jours précédant le début du traitement)
- Fibroscopie bronchique (réalisée dans les 28 jours précédant le début du traitement) avec biopsies bronchiques en cas de lésion

- Biopsie per-cutanée ou chirurgicale d'un site de la maladie en cas d'absence de lésion accessible par endoscopie
- ECG, échographie cardiaque si antécédents de cardiopathie

Evaluation au cours de la phase de traitement

- EVA 2 : après deux cycles [J38-J42]
  - Bilan biologique : NFS plaquettes, ionogramme sanguin, urée créatinine, TGO, TGP, PAL, GGT, Bilirubine totale et conjuguée, albumine
  - répétition des examens permettant l'évaluation des lésions mesurables.
  - questionnaires de qualité de vie (Lung Cancer Symptom Scale, EuroQoL)
- EVA 3 : après quatre cycles [J80-J84]
  - Bilan biologique : NFS plaquettes, ionogramme sanguin, urée créatinine, TGO, TGP, PAL, GGT, Bilirubine totale et conjuguée, albumine
  - répétition des examens permettant l'évaluation des lésions mesurables.
  - questionnaires de qualité de vie (Lung Cancer Symptom Scale, EuroQoL)

Ce bilan pourra être avancé en cas de progression suspectée et pourra être complété par toute investigation supplémentaire nécessitée par une suspicion clinique de progression de la maladie.

Evaluation au cours de la phase de surveillance

- Examen clinique toutes les 4 semaines
- Questionnaires de qualité de vie (Lung Cancer Symptom Scale, EuroQoL) toutes les 8 semaines
- Evaluation tumorale toutes les 8 semaines par scanner thoracique et autres examens permettant l'évaluation des cibles mesurables jusqu'à progression documentée.

## 13- Critères d'évaluation

### Critères de jugement

#### **Critère principal :** Temps jusqu'à échec

Défini à partir de la date d'inclusion jusqu'à la date de progression documentée  
ou de décès quelque soit la cause  
ou de sortie pour toxicité jugée inacceptable par le patient ou l'investigateur  
ou de retrait du consentement

#### **Critères secondaires :**

- Comparaison de l'évaluation gériatrique approfondie et de l'évaluation gériatrique simplifiée
- Qualité de vie (LCSS, EuroQol) étude descriptive à chaque temps et entre les groupes, évolution dans le temps
- Comparaison de la survie ajustée à la qualité de vie
- Survie globale
- Taux de réponse objective
- Analyse des toxicités
- Pouvoir prédictif de données biologiques (PINI, Buzby) sur la survie, la réponse et la tolérance au traitement

#### **Critères d'évaluation :**

- Evaluation de la réponse et de la progression : critères RECIST
- Evaluation de la tolérance : critères de toxicité du NCIC-CTC (version 4.0)
- Evaluation de la qualité de vie : questionnaire Lung Cancer Symptom Scale et EuroQoL



<p><b>METHODES STATISTIQUES</b></p>	<p>Les courbes de survie dans les deux bras seront estimées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées avec un test du log-rank avec un niveau de significativité à 5%.</p> <p><u>Hypothèse</u> : le moment de survenue de l'échec est attendu comme étant plus tardif dans le bras B (celui avec le nouvel algorithme). Le hazard ratio attendu est à 1.30, le risque <math>\alpha</math> est de 5% en bilatéral avec une puissance à 80%</p> <p>Nous disposons des informations suivantes sur le bras A (algorithme classique) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le temps médian jusqu'à l'échec dans le groupe docetaxel (Taxotère®) est de 3.0 mois</li> <li>- le temps médian jusqu'à l'échec est de 4.2 mois dans le groupe Carboplatine</li> <li>- 65% des patients du bras A seront dans le groupe docetaxel (Taxotère®) (et donc 35% dans l'autre groupe)</li> </ul> <p>En supposant que la survie dans chaque groupe suit un modèle exponentiel, nous déduisons que le temps médian jusqu'à l'échec dans le bras A est de 3.42 mois. En effet :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le temps moyen jusqu'à l'échec dans le groupe docetaxel (Taxotère®) est égal à <math>1/(-\log(0.5)/3.0)=4.33</math></li> <li>- le temps moyen jusqu'à l'échec dans le groupe Carboplatine est égal à <math>1/(-\log(0.5)/4.2)=6.06</math></li> <li>- le temps moyen jusqu'à l'échec dans le bras A est égal à <math>0.65*4.33+0.35*6.06=4.93</math></li> <li>- le temps médian jusqu'à l'échec dans le bras A est égal <math>-\log(0.5)*4.93=3.42</math> mois</li> </ul> <p>L'hypothèse d'un hazard ratio à 1.30 correspond à une différence de médiane de 1.03 mois.</p>
-------------------------------------	--

Pour calculer le nombre nécessaire de sujets, nous utilisons la formule proposée par Machin (39) et qui fait l'hypothèse que les distributions de survie sont exponentielles. Les effectifs ***par bras*** sont les suivants :

Pour un hazard ratio attendu à 1.30, un risque  $\alpha$  à 5% en bilatéral avec une puissance à 80% les effectifs attendus par bras sont de 233 patients.

Nous nous attendons à un taux de patients perdus de vue de l'ordre de 5%

Le nombre total de sujets à inclure est donc de 490 patients.

**Objectifs secondaires :**

- Comparaison de l'évaluation gériatrique approfondie et de l'évaluation gériatrique simplifiée

La corrélation entre les deux évaluations sera analysée. Le coefficient de corrélation sera estimé après avoir déterminé la structure de la corrélation (linéaire ou non linéaire). L'évaluation gériatrique sera représentée graphiquement en fonction de l'évaluation approfondie. Nous testerons un modèle linéaire. Si le modèle n'est pas concluant, nous utiliserons un modèle non linéaire (à déterminer en fonction de l'allure du nuage de points).

Afin d'étudier la concordance entre les scores des évaluations approfondie et simplifiée, ces scores seront ramenés au même intervalle de variation (entre 0 et 20 pour fixer les choses). Puis la concordance sera estimée par le coefficient de corrélation de concordance de Lin (40) et par le coefficient de corrélation intraclasse estimé par un modèle mixte avec le sujet comme effet aléatoire et l'évaluation comme effet fixe (41, 42). Un intervalle de confiance à 95% sera fourni pour les 2 coefficients.

Les résultats à l'évaluation approfondie et simplifiée seront également catégorisés en 4 classes par rapport aux quartiles. Un test du Kappa sera réalisé pour étudier la concordance entre les deux évaluations, avec étude des marges et de la symétrie.

*- Qualité de vie (LCSS, EuroQol) étude descriptive à chaque temps et entre les groupes, évolution dans le temps*

L'analyse des données de qualité de vie répétées au cours du temps sera réalisée de manière descriptive et comparative entre les 2 bras. L'évolution temporelle sera testée grâce au test de Friedman car les données sont à priori non normales.

Pour comparer les courbes d'évolution du score de QoL entre les deux bras nous utiliserons une ANOVA en mesures répétées avec pour facteur fixe le bras et en corrigeant les résultats pour tenir compte de la non-sphéricité. S'il est nécessaire d'ajuster le modèle sur différentes covariables, nous proposerons une modélisation GEE ou mixte.

*- Comparaison de la survie ajustée sur la qualité de vie*

La qualité de vie mesurée en utilité par l'EuroQol sera introduite dans l'estimateur de la survie afin d'estimer la survie ajustée sur la qualité de vie (QALY, Euroqol avec utilité).

*- Taux de réponse objective*

Il sera mesuré en plusieurs catégories, ils seront comparés entre les 2 bras à 2 et 4 cycles en utilisant un test du  $\chi^2$ .

*- Analyse de la survie globale*

La survie globale entre les deux bras sera comparée par un test du log-rank.

	<p>- <u>Analyse des toxicités</u></p> <p>Le nombre de toxicités sera donné dans chaque bras par type de toxicités et les comparaisons des toxicités entre les 2 bras seront faites avec un test du <math>\chi^2</math> ou de Fisher exact selon les effectifs.</p> <p>- <u>Impact des données biologiques (PINI, Buzby) sur la survie, la réponse et la tolérance au traitement</u></p> <p>Dans un premier temps, nous étudierons l'impact sur la survie de chaque variable en univarié en utilisant l'estimateur de la survie de Kaplan-Meier. L'égalité des courbes de survie entre les groupes définis par les modalités de la variable sera testée par un test du log-rank. Nous discrétiserons les variables quantitatives par rapport à la médiane. La médiane de survie sera donnée en résultats, ainsi que les graphiques.</p> <p>Les variables pour lesquelles la p-value du test du log-rank est inférieure à 0.05 seront introduites dans un modèle de survie de Cox afin de réaliser une analyse multivariée. Nous sélectionnerons les variables par une procédure descendante. Les paramètres de régression, ainsi les hasards ratios avec les intervalles de confiance seront donnés.</p> <p>Les hypothèses de hasards proportionnels seront testées en se basant sur les résidus de Schoenfeld et de Cox-Snell (commande <b>cox.zph</b> de S-plus).</p>
--	--

**Tableau n°1 défini à partir de l'évaluation gériatrique simplifiée**

<b>VULNÉRABLES</b>	<b>FRAGILES</b>
<b>IADL=1</b>	<b>IADL≥2</b>
<b>ADL=0</b>	<b>ADL≥1</b>
<b>Syndrome gériatrique=0</b>	<b>Syndrome gériatrique≥1</b>
<b>Co-morbidités modérées</b>	<b>Co-morbidités sévères</b>
<b>Score de dépression= 2-3</b>	<b>Score de dépression=4-5</b>

## **1- RATIONNEL DE L'ÉTUDE**

### **1.1- Données épidémiologiques**

Le cancer bronchique est actuellement la première cause de mortalité par cancer en France, et dans les pays industrialisés. Avec 25 000 nouveaux cas par an en France, il constitue un réel problème de santé publique. Quatre-vingt pour cent de ces cancers bronchiques sont des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), les cancers à petites cellules représentant les 20% restant.

Le diagnostic de CBNPC est souvent porté à un stade avancé, puisque 70 % des patients sont jugés inopérables au moment du diagnostic et pourront donc être traités par chimiothérapie anti-cancéreuse exclusive en cas de maladie métastatique, ou chimio-radiothérapie pour les cancers localement avancés, sans extension à distance.

L'évolution des populations occidentales est marquée par un vieillissement constant. De 1950 à 1990, la proportion de personnes de plus de 65 ans est passée de 8 à 13 % de la population. Ainsi en 2000 elle avoisinait 20 %. L'incidence des cancers augmente avec l'âge selon Yannick et Ries (5) elle passe de 300 pour 100 000 dans le groupe des 45-49 ans à 1400 pour 100 000 au-delà de 65 ans.

L'association de plusieurs chimiothérapies anti-cancéreuses est devenue un traitement standard du CBNPC métastatique chez les patients de moins de 70 ans avec bon Performance Status depuis la parution des données d'une méta-analyse montrant un avantage aux combinaisons comportant du cisplatine par rapport aux monothérapies(6).

### **1.2- Justificatif d'une étude portant sur le cancer bronchique non à petites cellules chez le sujet âgé.**

Il est actuellement difficile de savoir si la chimiothérapie anti-cancéreuse apporte un bénéfice de survie chez des patients de plus de 70 ans, puisque la majorité des essais thérapeutiques exclut les patients âgés de plus de 69 ans (7).

La définition d'un âge chronologique selon le NCI établit une classification entre les "young old" (65 à 74 ans), les "older old" (75-84 ans) et les "oldest old" (85 ans et plus) mais repose sur un postulat, ne tenant pas compte de l'état physiologique (8).

Malgré ces restrictions, la revue générale de Souquet (9) met en évidence la nécessité de réaliser des études prospectives de chimiothérapies chez les sujets âgés, à condition d'y

associer des études de qualité de vie. Récemment plusieurs méta-analyses convergentes ont mis en évidence le bénéfice qu'apporte la chimiothérapie en terme de survie (amélioration de la médiane de survie de 1,5 mois et de la survie à 1 an de 10% par rapport aux soins palliatifs seuls) mais en général pour des patients de moins de 70 ans (10, 11).

L'incidence des cancers du poumon augmente avec l'âge, mais seulement 1,5% des patients de plus de 65 ans ont été inclus dans un essai pour l'ASCO 99 (12).

En 2003, 2/3 des malades porteurs d'un cancer du poumon avaient 65 ans ou plus (13). Parallèlement la moyenne d'âge des essais thérapeutiques reste à 60-62 ans (14), ce qui suppose l'existence d'un biais de sélection des malades traités dans les essais par rapport à la population concernée par la pathologie. En 2001, Earle rapporte que 32% des patients âgés de plus de 65 ans reçoivent une chimiothérapie anticancéreuse au travers d'une étude portant sur un programme de surveillance, épidémiologie et de survie (15).

Cette restriction semble motivée par la crainte d'administrer des traitements anti-cancéreux présentant des toxicités importantes à des sujets fragilisés.

Il paraît donc intéressant de pouvoir proposer une chimiothérapie aux nombreux patients âgés porteurs d'un CBNPC métastatique, sous condition d'un état général permettant l'administration de ce type de traitement, d'autant plus que l'enquête d'EXTERMANN (16) montre la motivation de cette catégorie de patients face à la chimiothérapie

### **1.3- Justificatif d'une étude visant à déterminer des critères de sélection des patients susceptibles de recevoir une chimiothérapie.**

La quasi-totalité des études cliniques publiées dans le CBNPC, y compris celles consacrées aux sujets âgés ne tiennent compte dans la sélection des patients aptes à recevoir le traitement chimiothérapique que du Performance Status (PS) et de l'âge.

Le PS, bien qu'étant un bon facteur prédictif de survie, est un mauvais facteur prédictif en terme de contrôle des signes fonctionnels, de la tolérance au traitement, du gain de qualité de vie.

L'utilisation de ces deux seuls critères est donc très insuffisante et entraîne la sélection de groupes de patients très hétérogènes, d'où l'introduction des facteurs de co-morbidités selon les critères de Charlson dans l'évaluation de la population âgée à traiter (17).

L'influence des co-morbidités sur le pronostic de survie est indépendant du PS (18, 19).

Lors de l'étude du GFPC 02-02 (3, 4) : le choix du traitement à administrer à la population étudiée (mono-chimio par docétaxel (Taxotère®) ou bi-thérapie par docétaxel (Taxotère®)-

gemcitabine (Gemzar®) repose sur l'âge, le score de co-morbidité et le PS. Les résultats sont satisfaisants en termes de contrôle de la maladie et de tolérance pour la bi-thérapie. Mais les populations restent trop hétérogènes au sein de chaque bras en terme de fragilité, d'où la nécessité d'affiner les critères d'inclusion. CF essai GFPC 05-04 et 05-05 (actuellement en cours).

Il n'existe pas à ce jour d'étude validant une échelle gériatrique permettant de définir les populations susceptibles de bénéficier d'une chimiothérapie et à fortiori du type de chimiothérapie.

Ce protocole a pour but de valider une prise en charge gériatrique adaptée à la cancérologie thoracique chez le sujet âgé de plus de 70 ans atteint de cancer broncho-pulmonaire stade IIIb pleural ou IV.

#### **1.4- Intérêt de développer une évaluation gériatrique simplifiée**

Actuellement, la méthode d'évaluation la plus étudiée est l'évaluation gériatrique approfondie (Comprehensive Geriatric Assessment) qui permet de prédire la mortalité et la morbidité des sujets âgés atteints de cancer. Ces études démontrent le bénéfice obtenu à inclure une CGA dans l'évaluation de ces patients (20)

D'ailleurs le National Comprehensive Cancer Network (N.C.C.N) américain estime que « le vieillissement étant très individuel, le meilleur guide de traitement du patient âgé atteint de cancer est fourni par l'évaluation gériatrique approfondie qui passe en revue différents champs tel que l'état fonctionnel, les co-morbidités, les conditions socio-économiques, l'état nutritionnel, la polymédication et la présence ou l'absence de syndromes gériatriques ».

Cependant la réalisation d'une CGA demande d'y consacrer un certain temps, le plus souvent supérieur à 30 min ce qui la rend difficile d'utilisation dans une pratique quotidienne à grande échelle. Il paraît donc intéressant de développer une évaluation gériatrique abrégée qui permettrait de sélectionner les patients nécessitant dans un second temps une évaluation plus approfondie. Par exemple, Overcash et al (21) ont isolé 15 items à partir d'une base de données de patients âgés ayant bénéficié d'une CGA dans l'évaluation oncologique. La corrélation entre ces 15 items et la CGA standard est entre 0.84 et 0.96.

L'objectif est d'obtenir une stratégie pragmatique en débutant par une EGS ne nécessitant pas plus de 10 min, facilement utilisable en consultation ou au lit du malade sous la forme d'un assistant personnel type PALM.

## 1.5- Choix des chimiothérapies

### 1.5.1- la mono-chimiothérapie

L'essai ELVIS (22) premier essai randomisé chez le sujet âgé, a montré un bénéfice sur la survie globale avec une médiane de survie qui passe de 21 semaines dans le bras contrôle à 28 semaines dans le bras Vinorelbine (Navelbine®) et également un bénéfice sur certains critères de qualité de vie dans le bras Vinorelbine (Navelbine®) par rapport au bras soins de support.

Plus récemment, deux études de phase III ont comparé l'utilisation de la Vinorelbine (Navelbine®) et du docétaxel (Taxotère®) en traitement de première ligne du CBNPC de stade IIIb ou IV chez le sujet âgé.

Kudoh (23) a comparé Vinorelbine (Navelbine®) 25 mg/m<sup>2</sup> J1-J8 (J1=J21) versus docetaxel (Taxotère®) 60 mg/m<sup>2</sup> J1(J1=J21). Le docetaxel (Taxotère®) améliorait de façon significative la survie sans progression, le taux de réponse et les symptômes liés à la maladie.

Par ailleurs, Karampeazis (24) a comparé docetaxel (Taxotère®) 38 mg/m<sup>2</sup> J1-J8 (J1=J21) vs Vinorelbine (Navelbine®) 25 mg/m<sup>2</sup> J1-J8 (J1=J21). Il n'y avait pas de différence significative en terme de survie globale, de temps jusqu'à progression et de taux de réponse sur l'ensemble de la population étudiée. Par contre, dans le sous groupe des patients PS 0-1 le docetaxel (Taxotère®) apportait un bénéfice de survie significatif par rapport à la vinorelbine (Navelbine®) (11.4 vs 4.3 mois, p=0.009). De plus, le docetaxel (Taxotère®) engendrait moins de neutropénie de grade III-IV (3.4% pour le docetaxel (Taxotère®) vs 27.8% pour la vinorelbine (Navelbine®) ; p=0.0001).

Sur ces données nous proposons donc l'utilisation en monothérapie du docetaxel (Taxotère®) 38 mg/m<sup>2</sup> J1-J8 (J1=J21).

### 1.5.2- L'association avec sels de platine

Dans une méta-analyse évaluant l'efficacité de la chimiothérapie chez les patients atteints de CBNPC (méta-analyse de 1995), le traitement à base de cisplatine permettait d'obtenir un gain de survie significatif par rapport aux soins de support.



De plus, il permet une amélioration de la qualité de vie et du contrôle des symptômes. Il est actuellement considéré comme le traitement standard pour les patients atteints de CBNPC au stade avancé (Guidelines de l'ASCO, Pfister 2004, ESMO 2001)

Toutefois, à ce jour, la supériorité d'une bithérapie à base de platine par rapport à une monothérapie n'est pas démontrée chez le sujet âgé.

De nombreuses données de la littérature laissent toutefois penser que certains patients âgés sélectionnés peuvent bénéficier de ces associations à base de sels de platine qui donnent des taux de réponse, de survie, de survie sans progression comparables aux sujets plus jeunes avec des profils de toxicité tout à fait acceptables (25).

En raison de l'altération physiologique de la fonction rénale (décroissance de l'ordre de 10 ml/min de la clairance de la créatinine tous les 10 ans) et de la diminution de la masse maigre, l'utilisation du carboplatine est privilégiée chez le sujet âgé. Une étude japonaise de phase II a tenté d'évaluer l'association cisplatine-vindésine chez des patients de plus de 70 ans en relativement bon état général et sans co-morbidités. Cet essai a été interrompu après seulement 7 inclusions en raison de toxicités jugées inacceptables.

Lillenbaum (26) compare l'efficacité d'une monothérapie par paclitaxel (Taxol®) à l'association carboplatine-paclitaxel (Taxol®) dans le cancer bronchique non à petites cellules. L'analyse de sous groupe des patients âgés de plus de 70 ans ne montre pas de différence significative avec les résultats des patients plus jeunes y compris en ce qui concerne la dégradation de la qualité de vie.

Trois études de phase II (2, 27, 28) suggèrent l'intérêt en terme de réponse globale, de survie médiane mais aussi de tolérance d'une bithérapie à base de carboplatine dans une population âgée sélectionnée. Les taux de réponse globale étant de 20 et 25% respectivement dans les études (27) et (28) avec des survies médianes identiques à 7.8 mois.

Ces éléments nous ont fait retenir le carboplatine.

Le pemetrexed (Alimta®) a une action synergique avec, à la fois, le carboplatine et le cisplatine dans des modèles précliniques.

Deux études de phase II utilisant le pemetrexed (Alimta®) en association avec le cisplatine ont confirmé l'activité de ce doublet dans le CBNPC. Les taux de réponse étaient de 45 et 39%, les médianes de survie de 9 et 11 mois, et le taux de survie à un an de 48 à 50% (29, 30).

Deux autres études de phase II associant le pemetrexed (Alimta®) et le carboplatine ont également démontré une activité de ce doublet dans le CBNPC. Les taux de réponse étaient de 31 et 28%, les médianes de survie de 11 et 13.4 mois et les taux de survie à 1 an de 45 à 54% (30, 32).

L'efficacité du pemetrexed (Alimta®) retrouvée dans ces études de phases II était comparable avec celle habituellement retrouvée avec les associations telles que Cisplatine-vinorelbine (Navelbine®), cisplatine-gemcitabine (Gemzar®), cisplatine-docetaxel (Taxotère®) ou carboplatine-paclitaxel (Taxol®).

Récemment, à l'ASCO 2007 ont été communiqués les résultats d'une étude de phase III (33) comparant l'association carboplatine AUC 5 – gemcitabine (Gemzar®) 1000 mg/m<sup>2</sup> J1-J8 *versus* l'association carboplatine AUC 5-pemetrexed (Alimta®) 500 mg/m<sup>2</sup> J1. 18% des 446 patients inclus avaient 75 ans et plus, ils recevaient alors 75% de la dose. Les survies médianes étaient comparables, respectivement de 7.0 et 7.3 mois. Il n'existait pas de différence en terme de qualité de vie. Il existait une diminution significative de la toxicité hématologique dans le bras carboplatine-pemetrexed (Alimta®).

En Juillet 2008 ont été publiés les résultats d'un essai de non-infériorité (34) comparant dans le CBNPC de stade avancé l'association cisplatine-gemcitabine (Gemzar®) à l'association cisplatine-pemetrexed (Alimta®). L'objectif de non-infériorité a été atteint avec, outre un taux de réponses et une survie sans progression très similaire dans les deux bras, une médiane de survie identique dans les deux bras (10.3 mois) et un hazard ratio légèrement en faveur du bras pemetrexed (Alimta®) (0.94 [0.84-1.05]). De façon non attendue, l'analyse prévue à priori dans les différents sous-groupes histologiques met en évidence une supériorité en termes de taux de réponse et surtout de survie pour les CBNPC non épidermoïdes (adénocarcinomes et carcinomes à grandes cellules représentant 999 patients) en faveur du pemetrexed (Alimta®) (HR=0.81 [0.70-0.94]) médiane de survie de 11.8 mois versus 10.4 mois) ; à l'inverse, l'analyse conduite dans le groupe des 473 patients atteints de carcinome épidermoïde est à l'avantage de l'association cisplatine-gemcitabine (Gemzar®) atteignant presque le seuil de signification statistique (HR=1.23[1.00-1.50]).

Sur ces données nous avons donc retenu comme bi-thérapie l'association carboplatine AUC 5- pemetrexed (Alimta®) 500 mg/m<sup>2</sup> à J1, J1=J21 pour les histologies non-épidermoïdes et l'association carboplatine AUC 5 à J1 – gemcitabine (Gemzar®)1000mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8.

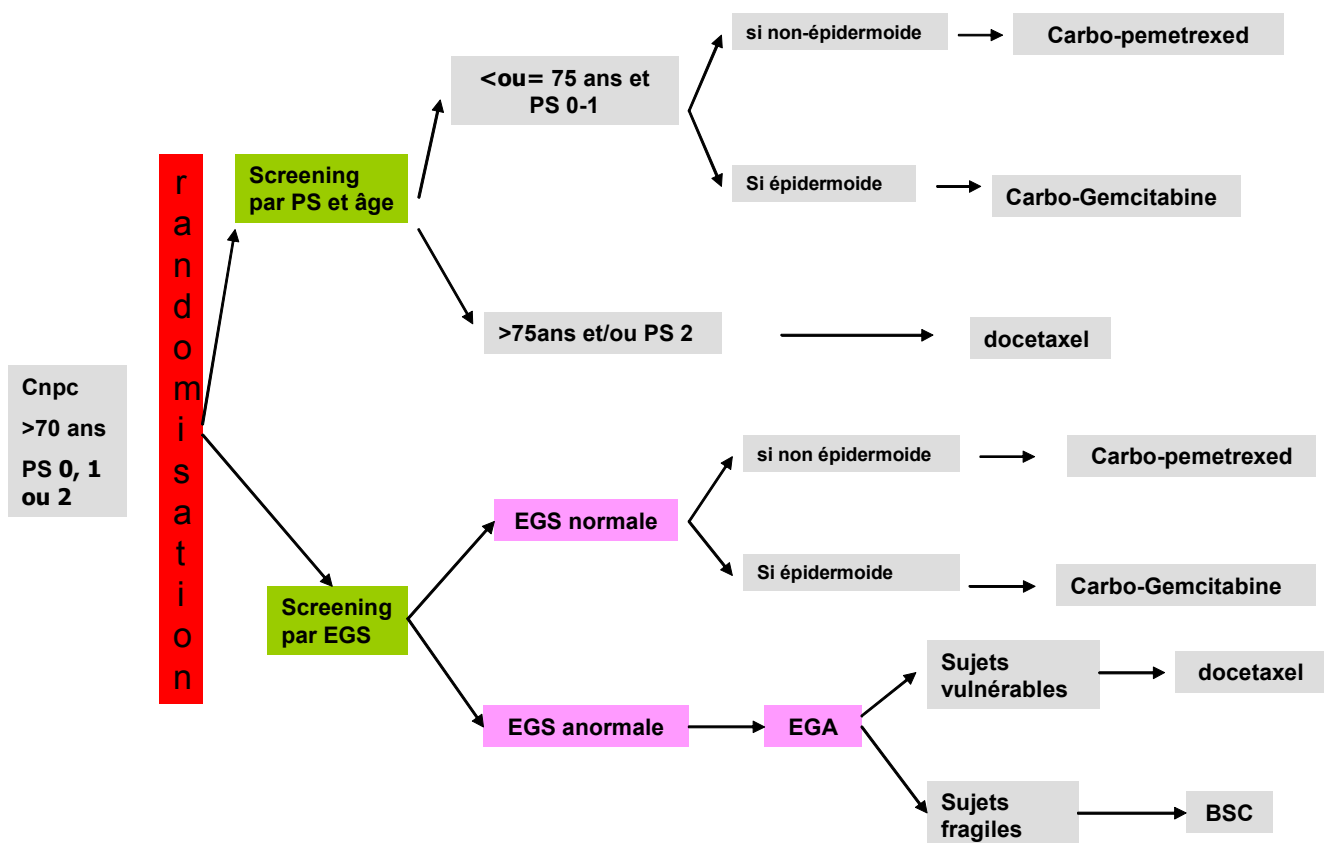
## 2- METHODOLOGIE

Etude de phase III multicentrique randomisée à 2 bras

Avec bénéfice individuel direct

Détermination en panel de la réponse au traitement

### Design de l'étude



**EGS** : évaluation gériatrique simplifiée

**EGA** : évaluation gériatrique approfondie

### 3- OBJECTIFS DE L'ETUDE

**3.1- Objectif principal :** Comparer les *temps jusqu'à échec* entre les deux bras  
Défini à partir de la date d'inclusion jusqu'à la date de progression documentée selon les critères RECIST (Annexe ou de décès quelque soit la cause ou de sortie pour toxicité jugée inacceptable par le patient ou l'investigateur ou de retrait du consentement

#### 3.2- Objectifs secondaires :

- Comparaison de l'évaluation gériatrique approfondie et de l'évaluation gériatrique simplifiée
- Comparaison de la qualité de vie (LCSS [annexe 11 f], EuroQol [annexe 11g]) étude descriptive à chaque temps et entre les groupes, évolution dans le temps
- Comparaison du taux de réponse objective
- Comparaison de la survie globale
- Analyse des toxicités [annexe 7]
- Pouvoir prédictif de données biologiques (PINI, Buzby) sur la survie, la réponse et la tolérance au traitement (régression logistique et courbes ROC)

### 4- CRITERES DE JUGEMENT ET D' EVALUATION

#### 4.1- Critères de jugement

**Critère principal :** Temps jusqu'à échec

Défini à partir de la date d'inclusion jusqu'à la date de progression documentée

- ou de décès quelque soit la cause
- ou de sortie pour toxicité
- ou de retrait du consentement

### **Critères secondaires :**

- Comparaison de l'évaluation gériatrique approfondie et de l'évaluation gériatrique simplifiée
- Qualité de vie (LCSS, EuroQol) étude descriptive à chaque temps et entre les groupes, évolution dans le temps
- Comparaison de la survie ajustée à la qualité de vie
- Survie globale
- Taux de réponse objective
- Analyse des toxicités
- Pouvoir prédictif de données biologiques (PINI, Buzby) sur la survie, la réponse et la tolérance au traitement

### **4.2- Critères d'évaluation :**

- Evaluation de la réponse et de la progression : critères RECIST [annexe 9]
- Evaluation de la tolérance : critères de toxicité du NCIC-CTC (version -4.0) [annexe 7]
- Evaluation de la qualité de vie : questionnaire Lung Cancer Symptom Scale [annexe 11f] et EuroQoL [annexe 11 g]
- Date de décès

## **5- CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ**

### **5.1-Critères d'inclusion**

CBNPC prouvé cytologiquement ou histologiquement (adénocarcinome, carcinome épidermoïde, carcinome à grandes cellules) de stade IV histologiquement ou cytologiquement prouvées.

Pas de chimiothérapie systémique antérieure pour cancer bronchique.

Présence d'au moins une cible mesurable selon les règles du RECIST, en territoire non irradié.

Age strictement supérieur ou égal à 70 ans.

PS 0, 1 ou 2.

Espérance de vie supérieure à 12 semaines.

Clearance de la créatinine > ou égale à 45 ml/mn calculée par la formule MDRD (annexe 12a)

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 <  $1,5 \times$  normale, TGO et TGP <  $2,5 \times$  normale.

Sont incluables les récives 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 récive.

En cas d'irradiation antérieure, celle-ci a inclus moins de 25% du volume de la moelle osseuse.

Les hommes doivent être chirurgicalement stérile 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.

## **5.2- Critères de non-inclusion**

Autres pathologies sévères concomitantes survenues dans les 6 mois précédents l'inclusion : infarctus du myocarde, angor sévère ou instable, pontage coronarien ou artériel périphérique, insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV NYHA, accident vasculaire cérébral constitué ou transitoire, neuropathie périphérique de grade au moins égal à 2, ulcère gastro-duodéal, oesophagite érosive ou gastrite, troubles neurologiques ou psychiatriques interdisant la compréhension de l'essai, état infectieux non contrôlé).

Passé ou concomitance d'un autre cancer hormis un cancer baso-cellulaire de la peau ou un carcinome in situ du col utérin traité, ou un cancer localisé de la prostate de bas grade (score de Gleason  $\leq 6$ ) traité de façon adaptée, à moins que la tumeur initiale fut diagnostiquée et définitivement traitée il y a plus de 5 ans sans argument pour une récurrence.

Cancer bronchiolo-alvéolaire ou neuroendocrine ou composite

Syndrome cave supérieur.

Patient ayant des métastases cérébrales symptomatiques ou qui nécessitent actuellement un traitement par stéroïdes ou anticonvulsivant.

Performans Status supérieur à 2 (ECOG).

Présence d'un troisième secteur liquidien significatif (pour par exemple ascite ou épanchement pleural) qui ne peut être contrôlé par drainage ou d'autres procédures avant l'inclusion dans l'étude

Impossibilité d'interrompre un traitement par aspirine (si dose supérieure à 1.3 grammes par jour) ou AINS, pour une période de 5 jours (8 jours pour des agents de longue durée d'action tels que le piroxicam)

Contre-indication définitive à l'usage des corticoïdes, de l'acide folique ou en cas d'histologie non-épidermoïde à la vitamine B12.

Toute radiothérapie concomitante, sauf s'il s'agit d'une radiothérapie osseuse localisée à visée palliative.

Administration concomitante d'une ou plusieurs autres thérapeutiques anti-tumorales.

Vaccination récente contre la fièvre jaune ( dans les 30 jours précédents l'inclusion)

Conditions psychologiques, familiales, sociologiques ou géographiques ne permettant pas un suivi thérapeutique tel que défini par le protocole.

Privation de liberté à la suite d'une décision judiciaire ou administrative.

Contre-indication aux produits de l'étude.

Participation concomitante à un autre essai clinique.

## **6- DÉROULEMENT DE L'ESSAI**

### **6.1- Inclusion des patients**

#### **6.1.1- Bilan réalisé avant l'inclusion (EVA 1)**

- Recueil des antécédents
- Examen clinique avec poids, taille, surface corporelle, Performance Status Annexe 10, mensuration des cibles cliniques mesurables
- Questionnaires de qualité de vie (Lung Cancer Symptom Scale [Annexe 11 f], EuroQoL [annexe 11g])
- Evaluation gériatrique approfondie [Annexe 11h] recueillie sur un assistant personnel type PALM comprenant l'ensemble des données nécessaires à la réalisation de l'évaluation gériatrique simplifiée et de l'évaluation gériatrique approfondie



- Biologie : NFP, ionogramme sanguin, créatininémie avec calcul ou mesure de la clearance de la créatinine selon la formule MDRD [annexe 12a], TGO, TGP, bilirubine, PAL, LDH, homocystéinémie, D-Dimères, (réalisé dans les 8 jours précédant le début du traitement),

Calcul du score PINI

$$= \frac{\text{CRP (mg/l)} \times \text{orosomucoïde (mg/l)}}{\text{Albuminémie (g/l)} \times \text{transthyrétine (mg/l)}}$$

Calcul du score NRI ou index de Buzby

$$= 1.519 \times \text{Albumine} + 0.417 \times \frac{\text{poids actuel}}{\text{poids habituel}} \times 100$$

Calcul du rapport CRP/albuminémie

- Imagerie :
  - radiographie thoracique de face
  - scanner thoracique avec coupes sur les aires surrenaliennes,
  - échographie abdominale et/ou scanner abdominal si nécessité de mesure de lésions hépatiques
  - scanner ou IRM cérébrale
  - scintigraphie osseuse avec éventuels clichés osseux centrés (réalisé dans les 28 jours précédant le début du traitement)
- Fibroscopie bronchique (réalisée dans les 28 jours précédant le début du traitement) avec biopsies bronchiques en cas de lésion accessible.
- Biopsie per-cutanée ou chirurgicale d'un site de la maladie en cas d'absence de lésion accessible par endoscopie
- ECG, échographie cardiaque si antécédents de cardiopathie

### **6.1.2- Procédures d'inclusion dans l'essai**

Après vérification des critères d'éligibilité

- Un consentement informé écrit et signé pour la participation à l'étude sera obligatoirement obtenu

### **6.1.3- Recueil des données**

Le recueil des données sera saisi directement par l'investigateur sur le CRF électronique et ces données seront transmises à la société Peter Holmes pour analyse et gestion.

UNE EDITION DES DONNEES SERA IMPRIMEE SUR PAPIER ET CONSERVEE PAR L'INVESTIGATEUR ET L'INVESTIGATEUR COORDONNATEUR.

### **6.1.4- Randomisation**

La randomisation sera réalisée par les soins de la société Peter Holmes (CRO) au moment de l'inclusion. Les patients sont randomisés entre:

Bras A : attribution du traitement selon le PS et l'âge

Bras B : attribution du traitement selon une évaluation-gériatrique simplifiée plus ou moins complétée d'une évaluation gériatrique approfondie

## **6.2- Attribution des traitements**

### **6.2.1- Bras A :**

**Si PS = 2 et/ou âge > 75 ans** : docétaxel (Taxotère®) 38 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8, J1=J21.

Maximum 4 cycles de 3 semaines.

**Si PS = 0 ou 1 et âge ≤75 ans :**

Si histologie épidermoïde : Carboplatine AUC 5 à J1 et Gemcitabine (Gemzar®) 1000 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8, J1=J21. [AUC annexe 12 b]

Maximum 4 cycles de 3 semaines.

Si histologie non-épidermoïde : Carboplatine AUC 5 à J1 et pemetrexed (Alimta®) 500 mg/m<sup>2</sup> à J1, J1=J21 et supplémentation vitaminique B9 et B12

Maximum 4 cycles de 3 semaines

### **6.2.2- Bras B :**

Nous utilisons les éléments de l'évaluation gériatrique simplifiée (EGS) [annexe 11 a, b, c, d, e] dont les différents éléments sont détaillés ci-dessous :

**L'index des co-morbidités de Charlson** [annexe 11a]

une **évaluation fonctionnelle** par

- le **PS** [annexe 10]
  
- une **échelle ADL** : échelle des activités de la vie quotidiennes (échelle de Katz) :  
score de 0 à 6 [annexe 11b]
  
- une **échelle IADL simplifiée** : échelle des activités instrumentales (échelle de Lawton simplifiée) : score de 0 à 4 [annexe 11c]
  
- une **échelle cognitive** par mini-MMSE proposée selon les travaux de Schultz- Larsen (35). Score sur 11 points [annexe 11d]
  
- **une échelle gériatrique de dépression GDS 5** score de 0 à 5 [annexe 11e]
  
- La recherche d'un **syndrome gériatrique** défini par l'existence de chutes à répétition, d'une incontinence urinaire et fécale

Ces évaluations ont été préalablement recueillies par PALM lors du bilan d'inclusion (EVA 1)

## **TEST DE DÉPISTAGE PAR EGS NÉGATIF**

### **Définition**

Le test de dépistage sera considéré comme négatif lorsque le patient répondra à la totalité des critères suivants :

- un score de co-morbidités de 0 ou 1
- un PS de 0 ou 1
- un ADL à 0
- un IADL à 0
- un mini-MMSE de Schultz-Larsen  $\geq 9$
- un GDS  $5 \leq 2$
- Absence de syndrome gériatrique

### **Traitement en cas de test de dépistage par EGS négatif :**

Si histologie épidermoïde : Carboplatine AUC 5 à J1 et Gemcitabine (Gemzar<sup>®</sup>) 1000 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8.

Maximum 4 cycles de trois semaines [AUC annexe 12 b]

Si histologie non-épidermoïde : Carboplatine AUC 5 à J1 et pemetrexed (Alimta<sup>®</sup>) 500 mg/m<sup>2</sup> J1, J1=J21 et supplémentation vitaminique B9 et B12.

Maximum 4 cycles de 3 semaines

## **TEST DE DÉPISTAGE PAR EGS POSITIF**

### **Définition**

Le test de dépistage sera considéré comme positif si le patient répond à l'un ou plusieurs des critères suivants :

- un score de co-morbidités  $\geq 2$
- un PS à 2
- un ADL  $\geq 1$
- un IADL  $\geq 1$
- un mini-MMSE de Schultz-Larsen  $\leq 8$
- un GDS  $5 \geq 2$
- présence d'au minimum un syndrome gériatrique

### Traitement en cas de test de dépistage par EGS positif

Nous utilisons la définition de la fragilité selon Balducci afin de distinguer à partir des données de l'**EGA** recueillies à l'inclusion (EVA 1) les deux sous-groupes de patients dits **vulnérables** et **fragiles**.

Pour les patients ayant un score  $\leq 8$  au mini-MMSE de Schultz-Larsen, le score du mini-MMSE de Folstein recueilli à l'inclusion est pris en compte, si ce score est  $\leq 23$  une démence est retenu et le patient est considéré comme fragile.

**Tableau n°1 défini à partir de l'évaluation gériatrique simplifiée**

<b>VULNÉRABLES</b>	<b>FRAGILES</b>
<b>IADL=1</b>	<b>IADL<math>\geq</math>2</b>
<b>ADL=0</b>	<b>ADL<math>\geq</math>1</b>
<b>Syndrome gériatrique=0</b>	<b>Syndrome gériatrique<math>\geq</math>1</b>
<b>Co-morbidités modérées</b>	<b>Co-morbidités sévères</b>
<b>Score de dépression= 2-3</b>	<b>Score de dépression=4-5</b>



- Les sujets **vulnérables** reçoivent : docetaxel (Taxotère<sup>®</sup>) 38 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8, J1=J21. Maximum 4 cycles de 3 semaines
- Les sujets **fragiles** sont considérés comme à haut risques de complications sous traitement chimiothérapique et reçoivent donc les meilleurs soins de support (MSS) avec une prise en charge gériatrique adaptée.

L'attribution de la chimiothérapie sera réalisée selon le schéma détaillé dans le tableau n°2.

Tableau n°2

AGE (CHARLSON)	IADL	ADL	SYNDROMES GÉRIATRIQUES	CO-MORBIDITÉS	CHARLSON	PS	Score de dépression	TRAITEMENT
70-79 (3)	0	0	0	0-1	3-4	0-1	2-3	doc
	0	0	0	0-1	3-4	2	0-3	doc
	0	0	0	2-4	4-6	0-2	0-3	doc
	1	0	0	0-4	3-6	0-2	0-3	doc
	0	0	0	0-4	3-6	0-2	4-5	MSS
	≥2	0	0	0-4	3-6	0-2	0-3	MSS
	0	≥1	0	0-4	3-6	0-2	0-3	MSS
	0	0	≥1	0-4	3-6	0-2	0-3	MSS
80-89 (4)	0	0	0	0-1	4-5	0-1	2-3	doc
	0	0	0	0-1	4-5	2	0-3	doc
	0	0	0	2	6	0-2	0-3	doc
	1	0	0	0-2	4-6	0-2	0-3	doc
	0	0	0	0-2	4-6	0-2	4-5	MSS
	0	0	0	≥3	≥7	0-2	0-3	MSS
	≥2	0	0	0-2	4-6	0-2	0-3	MSS
	≥2	0	0	0-2	4-6	0-2	0-3	MSS
	0	≥1	0	0-2	4-6	0-2	0-3	MSS
	0	0	≥1	0-2	4-6	0-2	0-3	MSS

	Patients vulnérables	MSS : meilleurs soins de support
	Patients fragiles	doc : docétaxel

### 6.3- Administration des traitements

La reconstitution des produits cytostatiques devrait être réalisée idéalement dans les unités de reconstitution centralisées. 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 v4.0 [Annexe 7] , 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 dans les 2 bras quelque soit le traitement chimiothérapique. Les durées d'hospitalisation et leur cause seront systématiquement notées.

### **6.3.1- Carboplatine-Pemetrexed (Alimta®) ou Carboplatine-Gemcitabine (Gemzar®)**

Avant de débiter un nouveau cycle, la clairance de la créatinine calculée par la formule MDRD [annexe 12 a] devra être  $\geq 45$  ml/min [annexe 12 a]. L'administration de la chimiothérapie pourra être décalée jusqu'au J42 afin de permettre la correction des effets toxiques. Au delà du J 42, si la clairance la créatinine n'est pas  $\geq 45$  ml/min, le patient sort de l'étude.

Les taux de phosphatases alcalines et de transaminases doivent être inférieurs à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales, ou à 5 fois la limite supérieure des valeurs normales en cas de métastases hépatiques.

Le traitement consistera en l'administration de 4 cycles du schéma Pemetrexed (Alimta®) 500 mg/m<sup>2</sup> à J1 + carboplatine AUC 5 à J1 [annexe 11 b] si histologie non-épidermoïde et en 4 cycles du schéma Gemcitabine (Gemzar®) 1000 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8 + carboplatine AUC 5 à J1 si histologie épidermoïde, les cycles étant répétés tous les 21 jours. La reconstitution des produits cytostatiques devrait être réalisée idéalement dans les unités de reconstitution centralisées. Dans tous les cas, la traçabilité des produits distribués devra être assurée chez tous les patients inclus. L'administration des drogues sera effectuée de la manière suivante.

#### **6.3.1.1- Pemetrexed (Alimta®)**

Pemetrexed (Alimta®) à la dose de 500 mg/m<sup>2</sup> en une administration I.V d'environ 10 min au J1 de chaque cycle de 21 jours.

Le pemetrexed (Alimta®) est fourni sous forme d'une poudre lyophilisée blanche à pratiquement blanche. Le produit fini est composé de pemetrexed (Alimta®) disodique et de mannitol selon un rapport de 1/1. Une solution d'hydroxyde de sodium et/ou d'acide chlorhydrique a pu être ajoutée au cours de la fabrication afin d'ajuster le pH. Chaque flacon contient une quantité de pemetrexed (Alimta®) disodique correspondant à 510 mg du composé de base. Les flacons contiennent un excédent de 2 % afin de faciliter le prélèvement de la quantité nominale dans chaque flacon de 500 ml. Le produit fini est stable en cas de conservation à température ambiante.

- administration :

Reconstituer le flacon de 500 mg avec 20 ml de solution de chlorure de sodium 0,9% pour préparation injectable sans conservateur. Agiter délicatement jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. La solution ainsi obtenue est claire et sa couleur varie de l'incolore au jaune ou jaune verdâtre sans conséquence sur la qualité du produit.

La quantité appropriée du contenu du ou des flacons reconstitués devra être ajoutée dans une poche ou un flacon pour administration intraveineuse contenant environ 75 à 125 ml de chlorure de sodium à 0,9% avant l'administration intraveineuse. Après dilution, la durée de conservation du produit à température ambiante est de 24 heures. Le pemetrexed (Alimta®) n'est pas sensible à la lumière. Les flacons de pemetrexed (Alimta®) ne contiennent pas de conservateur antimicrobien et ce sont des flacons à usage unique. Toute portion non utilisée d'un flacon ne doit pas être conservée pour un usage ultérieur et elle doit être éliminée.

Le pemetrexed (Alimta®) est incompatible en solution avec des médicaments ou milieux acides et il ne doit être ni mélangé ni administré simultanément à ces substances dans la même tubulure de perfusion. La tubulure de perfusion doit être rincée avant l'administration de tout médicament concomitant. Le pemetrexed (Alimta®) est compatible avec les systèmes d'administration classiques en chlorure de polyvinyle et avec les poches pour solution intraveineuse.

Le pemetrexed (Alimta®) sera fourni par le laboratoire Lilly

### **6.3.1.2- Gemcitabine (Gemzar®)**

Le traitement consistera en l'administration de 4 cycles du schéma Carboplatine AUC 5 à J1 + gemcitabine (Gemzar®) 1000 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8, les cycles étant répétés tous les 21 jours.

Le protocole faisant appel à des médicaments utilisés en pratique courante, la gemcitabine (Gemzar®) ne sera pas fournie. L'administration de la gemcitabine (Gemzar®) sera effectuée de la manière suivante :

Gemcitabine (Gemzar®) 1 000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV de 30 minutes au J1 et au J8 de chaque cycle, administré avant le carboplatine au J1.



### **6.3.1.3- Carboplatine**

Carboplatine AUC 5 (formule de Calvert [Annexe 12b]) I.V selon la durée d'administration habituellement pratiquée par le service (de 15 à 60 min). La perfusion doit débiter 30 min après la fin de la perfusion de pemetrexed (Alimta®). Carboplatine (cis-diammine (1,1-cyclobutane dicarboxylato) platinum) doit être conservé dans une pièce à température contrôlée (15 à 25°C) et protégé de la lumière. Il doit être dilué dans du G5% ou du NaCl à 9%. Une fois dilué, il peut être conservé à température ambiante ou réfrigéré. Aucune solution de carboplatine ne peut être administré au-delà de 8 heures après la dilution si elle a été conservée à température ambiante ou au-delà de 24 heures si conservée en milieu réfrigéré.

### **6.3.1.4- Acide Folique**

Un traitement per os par acide folique sera administré quotidiennement à la dose de 350 à 600 µg (par exemple un comprimé à 400 µg) en cas d'utilisation du pemetrexed (Alimta®).

Cette supplémentation devrait être débutée 7 jours avant la première administration de pemetrexed (Alimta®), elle sera poursuivie tout au long du traitement jusqu'à 21 jours après la dernière injection de pemetrexed (Alimta®)

La première administration de pemetrexed (Alimta®) sera décalée jusqu'à ce que le patient ait pris l'acide folique durant au minimum 5 des 7 jours précédant l'administration du J1 de chimiothérapie.

### **6.3.1.5- Vitamine B12**

La vitamine B12 doit être administrée à la dose de 1000 µg sous la forme d'une injection intramusculaire réalisée approximativement une semaine avant la première administration de pemetrexed (Alimta®). Cette injection sera renouvelée approximativement toutes les 9 semaines jusqu'à 3 semaines après la dernière administration de pemetrexed (Alimta®). Ces renouvellements d'injections pourront être administrés le même jour que l'injection de pemetrexed (Alimta®)

### 6.3.1.6- Dexaméthasone

Un traitement per os de dexaméthasone 4 mg ou équivalent, devra être pris deux fois par jour la veille, le jour même et le lendemain de chaque injection de pemetrexed (Alimta®) en prophylaxie de rash cutané.

La dexaméthasone pourra être administrée pour d'autres motifs que la prophylaxie du rash cutané. De plus fortes doses ou des doses supplémentaires sont autorisées en prophylaxie antiémétique.

**Tableau récapitulatif des dosages et mode d'administration des traitements**

<b>Traitement (cycle de 21-jours)</b>		
<b>Drogue</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée d'administration</b>
Pemetrexed (Alimta®)	500 mg/m <sup>2</sup> IV J1 d'un cycle de 21 jours	Environ 10 min à J1
Gemcitabine	1000 mg/ m <sup>2</sup> IV J1 et J8 d'un cycle de 21 jours	Environ 30 min à J1 et J8
Carboplatine	AUC 5 IV J1 d'un cycle de 21 jours	A J1 selon les pratiques habituelles de chaque centre, à débiter 30 min après la fin de l'administration de pemetrexed (Alimta®)
<b>Traitement concomittant du pemetrexed (Alimta®)</b>		
Acide folique	350 µg-1000 µg par jour	Prise orale quotidienne d'acide folique, débutée 7 jours avant l'administration de la première dose de (Alimta®) et poursuivie jusqu'à 3 semaines après la dernière injection de pemetrexed (Alimta®)
Vitamine B 12	Injection intramusculaire de 1000 µg.	L'injection IM de vitamine B12 doit être administrée environ une semaine avant la première injection de pemetrexed (Alimta®) et répétée toutes les 9 semaines environ jusqu'à 3 semaines après la dernière injection de pemetrexed (Alimta®). Ces renouvellements d'injection pourront être réalisés le même jour que l'administration de pemetrexed (Alimta®)
Dexaméthasone (ou stéroïde équivalent)	4 mg, per os deux fois par jour (or dosage équivalent d'un autre stéroïde)	Doit être pris la veille, le jour même et le lendemain de chaque administration de pemetrexed (Alimta®). De plus fortes doses ou des doses supplémentaires sont autorisées pour des raisons autres que la prophylaxie du rash cutané

Abréviations IV = intraveineux ;

### 6.3.1.7- Adaptation des doses des associations carboplatine-pemetrexed (Alimta®) ou carboplatine-gemcitabine selon la toxicité hématologique

L'ajustement des doses au début de chaque cycle sera adapté en fonction du nadir du taux de polynucléaires neutrophiles (PNN), du taux de plaquettes du cycle précédent.

Le taux de PNN doit être  $\geq 1500/\text{mm}^3$  et le taux de plaquettes  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$  avant de débiter chaque cycle de traitement.

#### Adaptation des doses en fonction de la numération précédant chaque cycle

NFP à J22, J43, J64		
Polynucléaires Neutrophiles ( $/\text{mm}^3$ )	Plaquettes ( $/\text{mm}^3$ )	Dose et reports
$\geq 1\ 500$	et $\geq 100\ 000$	Traitement dans les délais prévus, adaptation de dose selon le nadir
$< 1\ 500$	et/ou $< 100\ 000$	Traitement reporté d'une semaine*, dose adaptée au nadir du cycle précédent

\* report maximal de deux fois une semaine ; au-delà, sortie d'essai.

#### Adaptation des doses en fonction du nadir à chaque cycle

Nadir des plaquettes ( $/\text{mm}^3$ )		Nadir des PNN ( $/\text{mm}^3$ )	Pourcentage de la dose du précédent cycle (pour les 2 drogues)
$\geq 50\ 000$	<u>et</u>	$\geq 500$	100%
$\geq 50\ 000$	<u>et</u>	$< 500$ moins de 5 jours sans fièvre	100%
$\geq 50\ 000$	<u>et</u>	$< 500$ plus de 5 jours sans fièvre	75%
Quelque soit le taux $< 50\ 000$	<u>et</u>	$< 1000$ + fièvre $\geq 38.5^\circ\text{C}$	75%
$< 50\ 000$ avec saignement	<u>et</u>	Quelque soit le taux	75%
Récidive d'une toxicité (CTCAE) de grade 3 ou 4 après 2 réductions de doses	<u>et</u>	Quelque soit le taux	Sortie d'essai
		Récidive d'une toxicité (CTCAE) de grade 3 ou 4 après 2 réductions de doses	Sortie d'essai

Abbreviation: CTCAE = Common terminological criteria for adverse events.

### 6.3.1.8- Adaptation des doses de l'association carboplatine – pemetrexed (Alimta®) en fonction des toxicités non hématologiques

#### 6.3.1.8.1- Diarrhées

Dans le cas de diarrhées de grade 3 ou 4 (CTCAE), les mesures suivantes sont autorisées : hydratation, octréotide et antidiarrhéiques. Une réduction à 75% de la dose des deux drogues est préconisée.

En cas de diarrhées sévères nécessitant une réhydratation IV et/ou associée à une fièvre ou une neutropénie sévère de grade 3 ou 4, une antibiothérapie à large spectre doit être prescrite. Les patients avec une diarrhée sévère ou une diarrhée associée à des nausées ou vomissements doivent être hospitalisés pour une hydratation IV et correction des déséquilibres électrolytiques.

Dans le cas de diarrhées nécessitant une hospitalisation, le traitement chimiothérapique ne devra pas être administré jusqu'à résolution des diarrhées et la dose devra être réduite à 75 % de la précédente dose administrée.

#### 6.3.1.8.2- Autres toxicités non hématologiques

En cas de toxicité de grade  $\geq 3$  (sauf neurotoxicité), le traitement devra être interrompu jusqu'à résolution du trouble à un grade  $\leq 1$  ou égal au grade présent à l'inclusion dans l'étude. Une réduction à 75% de la dose des deux drogues administrées peut être proposé si cela est jugé approprié par le clinicien.

**Stomatites** : l'adaptation des doses en cas de stomatite ne concernera que le pemetrexed (Alimta®) comme décrit dans le tableau suivant :

Grade de toxicité CTCAE de la stomatite	Pemetrexed (Alimta®)	Carboplatine
CTC Grade 0 – 2	100% de la dose prévue	100% de la dose prévue
CTC Grade 3 - 4	50% de la dose prévue	100% de la dose prévue
Récidive d'une stomatite de grade $\geq 3$ après 2 réductions de dose	Sortie d'étude	Sortie d'étude

**Neurotoxicité:** l'adaptation des doses en cas de neurotoxicité ne concernera que le carboplatine comme décrit dans le tableau suivant :

Grade CTCAE de la neurotoxicité	Carboplatine dose	Pemetrexed (Alimta®)dose (mg/m <sup>2</sup> )
0-1	100% de la dose prévue	100% de la dose prévue
2	50% of the previous dose	100% de la dose prévue
3-4	Sortie d'étude	Sortie d'étude

**Insuffisance rénale:** Avant de débiter un nouveau cycle, la clairance de la créatinine calculée par la formule MDRD (annexe 12a) devra être  $\geq 45$  ml/min. L'administration de la chimiothérapie pourra être décalée jusqu'au J42 afin de permettre la correction des effets toxiques. Au delà du J 42, si la clairance la créatinine n'est pas  $\geq 45$  ml/min, le patient sort de l'étude.

**Toute autre toxicité de grade 3 ou 4 :** doit entraîner une réduction à 75% de la dose précédente. Le traitement est reporté jusqu'à la résolution de la toxicité. Le patient est sorti d'étude après un maximum de deux réductions de dose.

En cas de toxicités sévères hématologiques telles qu'une leucopénie, neutropénie, myélosuppression de grade IV de plus de trois jours compliquées, de thrombocytopenie de grade IV avec saignements ou de mucite de grade III ou IV, le protocole suivant peut être appliqué :

- - Ac Folinique (Leucovorin®) 100 mg/m<sup>2</sup> IV (dose de charge), suivi de :
- -Ac Folinique (Leucovorin®) 50 mg/m<sup>2</sup> IV toutes les 6 h pendant 8 jours (une forme orale équivalente est utilisable)

### 6.3.1.9- Adaptation des doses de l'association carboplatine – gemcitabine en fonction des toxicités non hématologiques

#### *Adaptation des doses en fonction de la survenue d'une toxicité neurologique périphérique ou d'une oto-toxicité*

Grade CTC	Dose de carboplatine	Dose gemcitabine (Gemzar®)
Grade 0-1	100% de la dose précédente	100% de la dose précédente
Grade 2	50% de la dose précédente	100% de la dose précédente
Grade 3-4	Sortie d'étude	Sortie d'étude

#### *Adaptation des doses en fonction de la survenue d'une toxicité pulmonaire*

Grade CTC	Dose de carboplatine	Dose gemcitabine (Gemzar®)
Grade 0-1	100% de la dose précédente	100% de la dose précédente
Grade ≥2	En cas de survenue de pneumopathie interstitielle potentiellement liée à la gemcitabine, le patient doit être sorti de l'étude et traité par corticostéroïdes.	

#### *Adaptation des doses en fonction de la toxicité hépatique*

Bilirubinémie (μmol/l)	NCI	Gemcitabine (Gemzar®) (% dose)
< ULN	0	100
> ULN-1.5 ULN	1	100
> 1.5 ULN	2, 3, 4	75

### **6.3.1.10- Traitements concomitants**

Tout traitement jugé nécessaire au patient est accepté durant l'étude (antiémétiques, antibiotiques, corticoïdes).

#### **6.3.1.10.1- Traitements anticancéreux**

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.

#### **6.3.1.10.2- 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.

#### **6.3.1.10.3- 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 carboplatine-gemcitabine (Gemzar<sup>®</sup>), carboplatine-pemetrexed (Alimta<sup>®</sup>) ou docetaxel (Taxotère<sup>®</sup>) est inférieur à 10%, selon les recommandations de l'EORTC (36), 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 lénograstime 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 11g/dl sans dépasser 12 g/dl. De ce fait un traitement par EPO sera débuté dès la première formule numération formule sanguine montrant un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 11g/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, ou une maladie coronarienne ou un angor symptomatiques, 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 publiées en 2007 (37). 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 SOR 2007 mises à jour en décembre 2007 concernant l'indication du fer en association avec les Agents Stimulants l'Erythropoïèse (38). L'évaluation de la réponse au traitement se fera 4 semaines après la première injection, puis toutes les 4 semaines.

#### **6.3.1.10 .4- Les transfusions sanguines**

Elles sont autorisées durant l'étude.

#### **6.3.1.10 .5- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Chez les patients ayant une fonction rénale normale ( $Cl_{creat} \geq 80$  ml/min), les AINS à fortes doses (ex : ibuprofène  $>1600$  mg/j), aspirine  $>1,3$  g/j) peuvent diminuer l'élimination du pemetrexed (Alimta<sup>®</sup>) et, ainsi, augmenter le risque de survenue d'effets indésirables sévères. Des précautions doivent donc être prises lors de l'administration de fortes doses d'AINS concomitamment au pemetrexed (Alimta<sup>®</sup>) chez ces patients.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée ( $45 < Cl_{creat} < 79$  ml/min), l'administration concomitante d'AINS à fortes doses et de pemetrexed (Alimta<sup>®</sup>) doit être évitée les deux jours précédents, le jour même et les deux jours suivants l'administration du pemetrexed (Alimta<sup>®</sup>).

L'administration d'AINS ayant une demi-vie plus longue que le piroxicam ou le rofecoxib doit être évitée les 5 jours précédents, le jour même, et les 2 jours suivants l'administration du pemetrexed (Alimta<sup>®</sup>).



### 6.3.1.11- Effets indésirables

#### Effets indésirables liés au pemetrexed (Alimta®)

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie/ Granulocytopénie
		Leucopénie
		Anémie
		Thrombopénie
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée
		Vomissements
		Stomatite/ Pharyngite
		Nausées
		Anorexie
	Constipation	
	Fréquent	Dyspepsie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Déshydratation
Affections du système nerveux	Très fréquent	Neuropathie sensorielle
	Fréquent	Dysgueusie
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Elévation de la créatinine
		Diminution de la clairance de la créatinine**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption cutanée
		Alopécie

## **Effets indésirables liés à la gemcitabine (Gemzar®)**

### Hématologiques

La gemcitabine (Gemzar®) peut induire une aplasie médullaire, entraînant une anémie, une leucopénie et une thrombocytopénie. La myélosuppression est généralement modérée, elle est plus prononcée pour la lignée granulocytaire. La thrombocytémie est un autre effet fréquemment rapporté.

### Hépatiques

Des augmentations des transaminases hépatiques sont observées. Elles sont habituellement faibles, transitoires et ne nécessitent que rarement l'arrêt du traitement. La prudence s'impose toutefois chez les patients dont la fonction hépatique est altérée.

### Oeso-gastro-intestinaux

Nausées, parfois accompagnées de vomissements. Ces effets secondaires justifient des mesures thérapeutiques dans approximativement 20 % des cas, mais n'imposent que rarement la diminution de la dose et sont faciles à traiter par les antiémétiques classiques. Diarrhées, toxicité buccale à type de mucite.

### Pulmonaires

Dans les heures qui suivent l'injection de gemcitabine (Gemzar®), les patients peuvent présenter une dyspnée, qui est généralement d'intensité faible et de courte durée. Elle nécessite rarement une réduction de la posologie et disparaît habituellement sans traitement spécifique. Son mécanisme est inconnu et sa relation avec la gemcitabine (Gemzar®) n'est pas claire.

Des cas d'œdème pulmonaire, de pneumopathies interstitielles et de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS), d'étiologie inconnue, ont été rapportés au cours du traitement par gemcitabine (Gemzar®). Dès leur survenue, l'arrêt de la gemcitabine (Gemzar®) doit être envisagé.

### Rénaux

Une protéinurie et une hématurie modérées surviennent chez près de la moitié des patients, mais sont rarement significatives sur le plan clinique ; elles ne sont habituellement pas associées à des modifications de la créatinine sérique ou de l'urémie. On a cependant

rapporté quelques cas d'insuffisance rénale d'étiologie incertaine. Aucune toxicité rénale cumulative n'a été observée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des manifestations cliniques compatibles avec un syndrome hémolytique et urémique ont été rapportées chez les patients recevant de la gemcitabine (Gemzar®). Le traitement par gemcitabine (Gemzar®) doit être interrompu dès les premiers signes d'anémie hémolytique micro-angiopathique tels qu'une chute brutale de l'hémoglobine avec thrombocytopénie concomitante, élévation de la bilirubine sérique, de la créatinine sérique, de l'urée sanguine ou de la LDH. L'insuffisance rénale peut ne pas être réversible, même à l'arrêt du traitement, et une dialyse peut être nécessaire.

### Allergiques

Des éruptions peuvent survenir et s'accompagner de prurit. L'éruption est habituellement faible, ne nécessite pas de réduction posologique et répond à un traitement local. Une desquamation, une vésiculation et une ulcération sont des effets secondaires rapportés occasionnellement.

Un bronchospasme a parfois été rapporté. Ce bronchospasme est habituellement d'intensité modérée et passager, mais il peut requérir un traitement parentéral. La gemcitabine (Gemzar®) ne doit pas être administrée aux patients ayant une hypersensibilité connue à ce produit. De rares cas de réaction anaphylactique ont été rapportés.

### Cardiaques

Des cas d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque congestive et d'arythmie ont été observés.

On a rapporté quelques cas d'hypotension.

### Cutanés

Des manifestations cutanéomusculaires sévères à type de dermatopolymyosite, au niveau du site antérieurement irradié, ont été rapportées après administration successive de radiothérapie et de gemcitabine (Gemzar®) .

### Autres

Un syndrome grippal rarement sévère peut survenir. Il est généralement de courte durée et nécessite rarement une diminution de la posologie. Fièvre, céphalées, dorsalgie, frissons, myalgies, asthénie et anorexie sont les symptômes les plus communément rapportés. De même, une toux, une rhinite, des malaises, des sueurs et une insomnie sont couramment

signalés. La fièvre et l'asthénie sont également rapportées comme symptômes isolés. Le mécanisme à la base de cette toxicité est inconnu. Le paracétamol peut en atténuer les symptômes.

Oedème périphérique, très rarement oedème facial. L'oedème périphérique est habituellement modéré et n'impose que rarement une réduction de la posologie, mais peut être douloureux ; il est généralement réversible après l'arrêt de la gemcitabine (Gemzar®). Le mécanisme à la base de cette toxicité est inconnu. Il n'y a aucune association avec des signes d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale.

Les effets secondaires suivants sont aussi couramment rapportés : alopecie (en général minime), somnolence.

### **Effets indésirables liés au carboplatine**

#### Rénaux

Néphropathie, nécrose tubulaire aiguë, insuffisance rénale chronique.

#### Troubles hydroélectrolytiques

Diminution de la magnésémie, de la kaliémie, de la calcémie.

#### Atteinte hématologique

Leucopénie, thrombopénie, anémie.

#### Troubles digestifs

Anorexie, nausée, vomissement.

#### Autres

Neuropathie, neuropathie périphérique, crise convulsive, cécité, agueusie, réaction anaphylactique, augmentation des transaminases, augmentation de l'uricémie, anesthésie, diminution de l'acuité auditive.

## 6.3.2- Docetaxel (Taxotère®)

### 6.3.2.1- modalités d'administration

Docetaxel (Taxotère®) à la dose de 38 mg/m<sup>2</sup> en une administration I.V de 30 min aux J1 et J8 de chaque cycle de 21 jours.

Excipient : polysorbate 70. Le Docetaxel (Taxotère®) est commercialisé dans des flacons de 20 et 80 mg (laboratoires Sanofi-Aventis).

Forme et présentation : Préparation à diluer et solvant pour usage parentéral à 20 mg : Flacon unidose (verre) de 7 ml avec capsule verte + flacon (verre) de 7 ml avec capsule translucide, sous barquette thermoformée, boîte unitaire.

Composition :

Préparation à diluer :	p flacon	
Docétaxel (Taxotère®) (DCT) trihydratée exprimée en docétaxel anhydre	20 mg	80 mg

Chaque flacon de docetaxel (Taxotère®) 20mg contient 0,59 ml de solution à 40 mg/ml de docétaxel équivalent à 23,6 de docétaxel et chaque flacon de docétaxel 80 mg contient 2,36 ml de solution à 40 mg/ml de docétaxel équivalent à 94,4 mg de docétaxel. Ces volumes ont été établis pendant le développement de docetaxel (Taxotère®) 20 mg et 80 mg pour compenser les pertes liquidiennes pendant la préparation du pré mélange dues à la formation de mousse, à l'adhésion sur la paroi du flacon et au "volume mort". Ce sur remplissage permet d'assurer que, après dilution avec la totalité du flacon de solvant accompagnant le flacon de docetaxel (Taxotère®) 20 mg, le volume minimal extractible de pré mélange de 2 ml contient 10 mg/ml de docétaxel, ce qui correspond à la quantité indiquée de 20 mg par flacon, et que, après dilution avec la totalité du flacon de solvant accompagnant le flacon de docetaxel (Taxotère®) 80 mg, le volume minimal extractible de pré mélange de 8 ml contient 10 mg/ml de docétaxel, ce qui correspond à la quantité indiquée de 80 mg par flacon.

Solvant :	p flacon	
13% d'éthanol dans de l'eau pour préparations injectables	1,5 ml	6 ml

Chaque flacon de solvant pour docetaxel (Taxotère®) 20 mg contient 1,83 ml de solvant et chaque flacon de solvant pour docetaxel (Taxotère®) 80 mg contient 7,33 ml de solvant. Ces volumes ont été établis sur la base du contenu réel des flacons de docetaxel (Taxotère®) 20 mg et 80 mg. L'ajout de la totalité du contenu du flacon de solvant au flacon de docetaxel (Taxotère®) assure au pré mélange une concentration de 10 mg/ml en docétaxel.

Conditions particulières de conservation :

A température ambiante.

La congélation n'a pas d'effet néfaste sur le produit.

Durée de conservation : docetaxel (Taxotère®) 20 mg : 12 mois

docetaxel (Taxotère®) 80 mg : 15 mois

- Préparation du mélange de docetaxel (Taxotère®) (10 mg de docétaxel/ml) :

Sortir du réfrigérateur le nombre requis de boîtes de docetaxel (Taxotère®) et laisser reposer pendant 5 minutes. Pour chaque flacon de docetaxel (Taxotère®) extraire la totalité du solvant correspondant au flacon de docetaxel (Taxotère®) à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille, de façon aseptique. Injecter la totalité du contenu de la seringue dans le flacon de docetaxel (Taxotère®) correspondant. Enlever la seringue et l'aiguille et agiter manuellement le mélange pendant 15 secondes. Laisser reposer le flacon de solution de pré mélange pendant 5 minutes et vérifier ensuite que la solution est claire et limpide (la formation de mousse est normale même après 5 minutes en raison de la présence de polysorbate 80 dans la composition du médicament).

La solution de pré mélange contient 10 mg/ml de docétaxel et doit être utilisée immédiatement pour préparer la solution à perfuser.

- Préparation de la solution à perfuser :

Plus d'un flacon de pré mélange peut être nécessaire pour obtenir la dose prescrite à un patient. En tenant compte de la posologie requise pour le patient, exprimée en mg, extraire de façon aseptique le volume correspondant de solution de pré mélange contenant 10 mg/ml de docétaxel du nombre approprié de flacons de solution de pré mélange à l'aide d'une seringue graduée munie d'une aiguille.

Injecter la quantité de volume de la solution de pré mélange dans une poche ou un flacon pour perfusion de 250 ml contenant soit une solution glucosée à 5%, soit une solution de chlorure à 0,9%.

Mélanger manuellement la poche ou le flacon de perfusion par rotation manuelle.

La solution à perfuser de docetaxel (Taxotère®) doit être administrée, de façon aseptique, dans les 4 heures, y compris la perfusion d'une heure, à température ambiante et dans les conditions normales de lumière.

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution de pré mélange et la solution à perfuser de docetaxel (Taxotère®) doivent être contrôlées visuellement avant toute utilisation et les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.

#### 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 (Taxotère®).

### 6.3.2.2- Adaptation des doses selon la toxicité hématologique

- niveau dose, administration du produit

Niveau de dose	docetaxel (Taxotère®)
100%	38 mg/m <sup>2</sup>
75%	28 mg/m <sup>2</sup>
50%	20 mg/m <sup>2</sup>

- adaptation des doses, toxicité hématologique

#### ***Adaptation des doses en fonction de la numération précédent chaque cycle***

Polynucléaires neutrophiles /mm <sup>3</sup>	Plaquettes /mm <sup>3</sup>	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 30 mg/m <sup>2</sup>
< 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, sortie d'essai.

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

<b>Nadir des plaquettes (/mm<sup>3</sup>)</b>		<b>Nadir des PNN (/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Pourcentage de la dose du précédent cycle</b>
≥50 000	<u>et</u>	≥500	100%
≥50 000	<u>et</u>	<500 moins de 5 jours sans fièvre	100%
≥50 000	<u>et</u>	<500 plus de 5 jours sans fièvre	75%
Quelque soit le taux <50 000	<u>et</u>	<1000 + fièvre ≥38.5°C	75%
<50 000 avec saignement	<u>et</u>	Quelque soit le taux	75%
Récidive d'une toxicité (CTCAE) de grade 3 ou 4 après 2 réductions de doses	<u>et</u>	Quelque soit le taux	Sortie d'essai
		Récidive d'une toxicité (CTCAE) de grade 3 ou 4 après 2 réductions de doses	Sortie d'essai

Abbreviation: CTCAE = Common terminological criteria for adverse events.

### **6.3.2.3- Adaptation des doses selon la toxicité non-hématologique**

#### **- docetaxel et réactions d'hypersensibilité**

Une surveillance du patient en terme 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.

<b>Allergies au docetaxel (Taxotère®)</b>	
Symptômes légers : Réaction cutanée : prurit, rush	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, rush 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-œdème	Arrêter la perfusion de docetaxel, anti-histaminiques et corticoïdes IV. Eventuellement adrénaline IV ou bronchodilatateur selon l'indication Il est possible de réaliser de nouvelle perfusion de docetaxel si, après une prémédication adaptée et en renforçant la prémédication initialement prévue



- docetaxel (Taxotère®) et le digestif : nausées, vomissements

Des anti-émétiques doivent être donnés chez ces patients. Ils sont adaptés aux habitudes de chaque équipe.

- docetaxel (Taxotère®) et diarrhées :

Il est conseillé d'utiliser du Loperamide 4 mg suivant le 1<sup>er</sup> épisode, puis 2 mg après chaque nouvel épisode.

Si malgré ce traitement une diarrhée de grade III apparaît, la dose doit être réduite à 30 mg/m<sup>2</sup>.

Si malgré cette dose un nouvel épisode de toxicité diarrhéique de grade  $\geq$  III apparaît, le patient est sorti de l'étude

- docetaxel (Taxotère®) et stomatite :

En cas de stomatite de grade III, il faut réduire la dose de 38 à 30 mg/m<sup>2</sup>.

En cas de stomatite de grade IV, le patient est sorti de l'étude

- docetaxel (Taxotère®) et neuropathie périphérique :

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

- grade  $\leq$  1 : pas de changement
- grade 2 : réduction à 30 mg/m<sup>2</sup>
- grade 3 : sortie d'étude

- docetaxel (Taxotère®) et 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, puis la dose sera réduite à 30 mg/m<sup>2</sup>. S'il n'y a pas de retour à une toxicité de grade 1 au bout des deux semaines, le patient est sorti de l'étude.

- docetaxel (Taxotère®) et toxicité hépatique :

<b>TGO – TGP</b>	<b>Phosphatase s Alcalines</b>	<b>Dose modification</b>
≤ 1,5 x N	≤ 5 x N	Pas de modification de dose
Lorsque les valeurs sont > 1,5 x N, mais ≤ 2,5 x N	≤ 2,5 x N	Pas de modification de dose
Valeurs comprises entre > 2,5 x N et ≤ 5 x N	≤ 2,5 x N	Dose retardée d'un maximum de 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 30 mg/m <sup>2</sup>
> 1,5 x N et < 5 x N	> 2,5 x N et < 5 x N	Dose retardée de 2 semaines. S'il y a retour à la normale des TGO-TGP et/ou des phosphatases alcalines à 2,5 x N, la dose est diminuée à 30 mg/m <sup>2</sup>
> 5 x N	Ou > 5 x N	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, le patient est sorti de l'étude

- docetaxel (Taxotère®) et 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 doivent être sortis de l'étude.

- docetaxel (Taxotère®) et autres effets toxiques :

Si grade 2, traitement symptomatique jusqu'à ce que les patients reviennent en grade 1.

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

#### **6.3.2.4- Traitements concomitants**

Tout traitement jugé nécessaire au patient est accepté durant l'étude (antiémétiques, antibiotiques, corticoïdes).

#### **6.3.2.4.1- Traitements anticancéreux**

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.

#### **6.3.2.4.2- 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.

#### **6.3.2.4.3- 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 (Taxotère®) est inférieur à 10%, selon les recommandations de l'EORTC (36), 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 lénograstime 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 11g/dl sans dépasser 12 g/dl. De ce fait un traitement par EPO sera débuté dès la première formule numération sanguine montrant un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 11g/100ml.

En cas de taux d'hémoglobine compris entre 11 et 12 g/dl il est possible de recourir à l'EPO si il existe des facteurs de risque associés de mauvaise tolérance de l'anémie tels que des réserves cardio-respiratoires limitées, ou une maladie coronarienne ou un angor symptomatiques, 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 (37). 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 SOR 2007 mises à jour en décembre 2007 concernant l'indication du fer en association avec les Agents Stimulants l'Erythroïèse (38). L'évaluation de réponse au traitement se fera 4 semaines après la première injection, puis toutes les 4 semaines.

#### **6.3.2.4- Les transfusions sanguines**

Elles sont autorisées durant l'étude.

#### **6.3.2.5- Effets indésirables liés au docetaxel (Taxotère®)**

Neutropénie

Thrombopénie

Anémie

Infections

Réactions d'hypersensibilité

Réaction cutanées

Altération des ongles

Nausées

Vomissements

Rétention hydrique

Arythmie cardiaque

Élévations des transaminases

Alopécie

Asthénie

Myalgies

Détresse respiratoire

Pneumopathie interstitielle.

## **6.4- Evaluation et Modalités de suivie**

La totalité des patients de l'étude y compris les patients bénéficiant des soins de support seuls, bénéficieront du suivi suivant jusqu'à sortie de l'étude pour progression, toxicité non acceptable ou retrait de consentement :

### **6.4.1- Evaluation au cours de la phase de traitement**

#### **- EVA 2 : après deux cycles [J38-J42]**

- Bilan biologique : NFS plaquettes, ionogramme sanguin, urée créatinine, TGO, TGP, PAL, GGT, Bilirubine totale et conjuguée, albumine
- répétition des examens permettant l'évaluation des lésions mesurables.
- questionnaires de qualité de vie (Lung Cancer Symptom Scale, EuroQoL)

#### **- EVA 3 : après quatre cycles [J80-J84]**

- Bilan biologique : NFS plaquettes, ionogramme sanguin, urée créatinine, TGO, TGP, PAL, GGT, Bilirubine totale et conjuguée, albumine
- répétition des examens permettant l'évaluation des lésions mesurables.
- questionnaires de qualité de vie (Lung Cancer Symptom Scale, EuroQoL)

Ce bilan pourra être avancé en cas de progression suspectée et pourra être complété par toute investigation supplémentaire nécessitée par une suspicion clinique de progression de la maladie.

#### **6.4.2- Evaluation au cours de la phase de surveillance**

- Examen clinique toutes les 4 semaines
- Questionnaires de qualité de vie (Lung Cancer Symptom Scale, EuroQoL) toutes les 8 semaines
- Evaluation tumorale toutes les 8 semaines par scanner thoracique et autres examens permettant l'évaluation des cibles mesurables jusqu'à progression documentée.

## **7- CRITÈRES D'ARRÊT DU TRAITEMENT**

- toxicité prévue par le protocole 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.

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.

## **8- CRITÈRES D'ÉVALUATION**

### **8.1. ÉLIGIBILITÉ ET ÉVALUATION DES PATIENTS**

Tout patient inclus sera évalué pour la toxicité, la survie sans progression et la survie. Les critères d'éligibilité seront revus par le panel des investigateurs. Les taux de réponse seront exprimés en intention de traiter (rapport du nombre de patients répondeurs sur la totalité des patients inclus dans chaque bras). Une autre évaluation sera réalisée per-protocole : elle correspond au rapport du nombre de patients répondeurs sur les patients éligibles.

Les arrêts pour toxicité seront considérés comme des échecs thérapeutiques.

### **8.2. EVALUATION DE LA TOXICITE**

Elle sera effectuée selon les critères NCI-CTC version 4.0 [annexe 7].

### **8.3. DÉFINITION DES CIBLES D'ÉVALUATION**

L'évaluation sera réalisée en fonction des critères du RECIST [annexe 9]. Cette évaluation sera pratiquée par le panel des investigateurs qui se réunira 3 fois par an. Chaque investigateur devra fournir tous les documents permettant d'apprécier le critère principal et les critères secondaires de jugement. Dans le cadre de cet essai, le critère principal est le temps jusqu'à échec défini à partir de la date d'inclusion jusqu'à la date de progression documentée, ou de décès quelque soit la cause, ou de sortie pour toxicité, ou de retrait du consentement. Dans le cadre de cet essai, le terme réponse objective regroupe le taux de réponses complètes et de réponses partielles

L'investigateur principal consignera tous les résultats sur des fiches spécifiques. Au terme de cette revue, le patient sera classé dans une des 8 catégories suivantes :

- 1/ Réponse complète (RC)
- 2/ Réponse partielle (RP)
- 3/ Maladie stable (ST)
- 4/ Progression (PG)
- 5/ Décès précoce de cause néoplasique
- 6/ Décès précoce de cause toxique



- 7/ Décès précoce d'autre cause
- 8/ Inconnu (non évaluable, données insuffisantes)

L'évaluation sera réalisée en fonction des critères du RECIST [annexe 9].

Les critères ont été adaptés d'après l'original « *WHO Handbook* », prenant en compte uniquement le plus grand diamètre (PGD) 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 (PGD) des lésions cibles prises comme référence.

Progression (PD) : Au moins 20% d'augmentation de la somme des (PGD) des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des (PGD) 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 (PGD) la plus petite observée.

#### **8.4- TEMPS JUSQU'A LA PROGRESSION / RECHUTE.**

Il s'agit du temps écoulé entre la date du début du traitement et la survenue d'une progression ou d'une rechute dans le cas où une réponse a été observée (Temps jusqu'à 1<sup>ère</sup> progression).

En cas de réponse partielle, la progression est mesurée en prenant comme référence les plus petites mesures observées depuis le début du traitement.

### **9- ÉVÈNEMENTS INTERCURRENTS**

#### **9.1. Définitions**

##### **9.1.1. Événement indésirable grave**

Un événement indésirable grave est un événement :

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

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

### **9.1.2. Évènement inattendu**

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

### **9.1.3. Critère d'intensité**

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

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

### **9.1.4. Critère d'imputabilité**

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

- Sans relation

L'évènement apparaît dans un délai incompatible par rapport à l'administration du médicament, et/ou il existe un nombre suffisant d'informations montrant que la réaction observée est sans rapport avec le médicament, et/ou il existe une explication alternative vraisemblable.

- Relation douteuse

L'évènement a une chronologie (apparition, évolution) peu compatible avec l'administration du médicament et est attribuable, selon toute vraisemblance, à d'autres facteurs que le médicament, tels que l'état clinique du patient ou l'administration concomitante d'autres médicaments.

- Relation possible

L'évènement apparaît dans un délai compatible après l'administration du médicament et bien que l'on ne puisse exclure la responsabilité du produit, d'autres facteurs peuvent être mis en cause, tels que l'état clinique du patient ou l'administration concomitante d'autres médicaments. L'information sur l'évolution à l'arrêt du médicament (dechallenge) peut être absente ou peu concluante.

- Relation probable

L'évènement apparaît dans un délai compatible après l'administration du médicament. Il ne peut raisonnablement être dû à un autre facteur, tel que l'état clinique du patient ou l'administration concomitante d'autres médicaments. L'évolution à l'arrêt du médicament (dechallenge) doit être cliniquement compatible. Une information sur la réintroduction du médicament (rechallenge) n'est pas indispensable.

- Relation hautement probable

L'évènement apparaît dans un délai très suggestif après l'administration du médicament. Il ne peut pas être expliqué par un autre facteur, tel que l'état clinique du patient ou l'administration concomitante d'autres médicaments. L'évolution à l'arrêt du médicament (dechallenge) doit être cliniquement compatible. L'évènement est explicable sur un plan pharmacologique ou physiopathologique, ou a récidivé à la ré administration du médicament.

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

## **9.2. RECUEIL DES DONNÉES**

Tout évènement intercurrent, clinique ou biologique, grave ou non, qu'il soit lié ou non à la recherche, doit être noté dans le cahier d'observation aux pages prévues à cet effet. L'investigateur notera pour chaque évènement sa description précise, si l'évènement est

grave ou non, sa durée, l'intensité (cf. supra), les mesures entreprises concernant notamment le traitement étudié, l'évolution et la relation de causalité entre l'évènement et le produit à l'essai ou une autre pathologie.

#### Spécificités du protocole

Evènements indésirables graves non soumis à déclaration immédiate :

Certaines circonstances nécessitant une hospitalisation ne relèvent pas du critère de gravité « hospitalisation /prolongation d'hospitalisation » et ne doivent pas être déclarées comme des EvIG :

- hospitalisation prédéfinie par le protocole,
- admission pour raison sociale ou administrative,
- passage en hôpital de jour,
- hospitalisation pour traitement de routine ou surveillance de la pathologie étudiée non associé à une détérioration de l'état du patient,
- hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant le début de la recherche.

### **9.3. CONDUITE A TENIR EN CAS D'ÉVÈNEMENT GRAVE**

En cas de survenue d'un évènement intercurrent grave, l'investigateur doit

- Remplir la page prévue dans le cahier d'observation pour les évènements indésirables,
- Faxer la « fiche d'observation d'un évènement indésirable grave » (cf. annexe 6) accompagnée des éléments pouvant documenter l'évènement (bilans biologiques, examens complémentaires, comptes-rendus d'hospitalisation ou de consultation) au promoteur (fax n° 02.99.28.37.16) dans les 24 heures qui suivent la prise de connaissance de l'évènement. Une déclaration de suivi de cet évènement sera également faxée au promoteur dès qu'une information supplémentaire est obtenue et jusqu'à sa clôture (résolution avec ou sans séquelles ou décès).

### **9.4. DÉCLARATION DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES INATTENDUS**

Le promoteur déclare tous les effets indésirables graves (reliés au médicaments de l'essai) et inattendus à Eudravigilance (base de données de pharmacovigilance Européenne), aux Autorités de Santé françaises (AFSSaPS), au Comité de Protection des Personnes (CPP), au Comité de Surveillance de l'essai et aux investigateurs. La déclaration réglementaire est faite dans un délai maximum de :

- 7 jours calendaires pour les effets indésirables graves inattendus fatals ou menaçant le pronostic vital. Dans ces cas, des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.

- 15 jours calendaires pour tous les autres effets graves inattendus. De même des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.

L'investigateur notera pour chaque évènement :

- Sa description aussi clairement que possible selon la terminologie médicale
- Le critère de gravité
- La date de début et de fin de l'évènement
- Les mesures entreprises et la nécessité ou non d'un traitement correcteur
- Si le traitement de l'essai a été interrompu
- Son évolution (en cas d'évènement non fatal, l'évolution devra être suivie jusqu'à la guérison ou le retour à l'état antérieur ou à la stabilisation d'éventuelles séquelles)
- La relation de causalité entre cet évènement et le(s) médicaments de l'essai, un médicament concomitant, à la pathologie traitée, à une autre pathologie ou à une contrainte liée à la recherche (période sans traitement, examens complémentaires demandés dans le cadre de la recherche etc.)

L'investigateur doit également joindre au rapport d'évènement indésirable grave, à chaque fois que possible :

- Une copie du compte-rendu d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation
- Une copie du rapport d'autopsie
- Une copie de tous les résultats d'examens complémentaires réalisés, y compris les résultats négatifs pertinents en y joignant les valeurs normales du laboratoire
- Tout autre document qu'il juge utile et pertinent

Tous ces documents doivent être anonymisés.

Des compléments d'informations pourront être demandés (par fax, par téléphone ou lors d'une visite) par le moniteur.

## **9.5- SUIVI DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES**

L'investigateur est responsable du suivi médical approprié des patients jusqu'à la résolution ou la stabilisation de l'effet ou jusqu'au décès du patient. Cela peut impliquer parfois que ce suivi se prolonge après la sortie du patient de l'essai.

Il transmet les informations complémentaires au Promoteur à l'aide d'un formulaire de déclaration des EIG (en cochant la case « Suivi n° X » pour préciser qu'il s'agit d'un suivi et non d'un rapport initial) dans les 48 heures suivant leur obtention. Il transmet également le dernier suivi à la résolution ou à la stabilisation de l'EIG (en cochant la case « Final »).

Il conserve les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de demande, de compléter les informations précédemment transmises.

Il répond aux demandes d'informations complémentaires du Promoteur afin de documenter l'observation initiale.

## **9.6- RAPPORT ANNUEL DE SECURITE**

Un rapport annuel de sécurité devra être soumis à l'autorité compétente (AFSSAPS) et au CPP dans un délai de 60 jours à partir de chaque date anniversaire d'ouverture de l'essai, c'est à dire la date de l'autorisation de l'autorité compétente.

Ce rapport sera composé de 3 parties :

- une analyse bénéfices / risques de tous les effets indésirables graves,
- un « line listing » de tous les effets indésirables graves (reliés à un médicament de l'essai), classés par patient,
- un tableau récapitulatif global de tous les effets indésirables graves.

## 10- MÉTHODOLOGIE STATISTIQUE

### 10.1- Calcul du nombre de sujets nécessaires

**Objectif principal** : Comparaison du *temps jusqu'à échec* dans les deux bras

Défini à partir de la date d'inclusion jusqu'à la date de progression documentée

- ou de décès quelque soit la cause
- ou de sortie pour toxicité
- ou de retrait du consentement

Les courbes de survie dans les deux bras seront estimées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées avec un test du log-rank avec un niveau de significativité à 5%.

Hypothèse : le moment de survenue de l'échec est attendu comme étant plus tardif dans le bras B (celui avec le nouvel algorithme). Le hazard ratio attendu est à 1.30, le risque  $\alpha$  est de 5% en bilatéral avec une puissance à 80%

Nous disposons des informations suivantes sur le bras A (algorithme classique) :

- le temps médian jusqu'à l'échec dans le groupe Taxotère (docétaxel<sup>®</sup>) est de 3.0 mois
- le temps médian jusqu'à l'échec est de 4.2 mois dans le groupe Carbo-Alimta (pemetrexed<sup>®</sup>)
- 65% des patients du bras A seront dans le groupe Taxotère (docétaxel<sup>®</sup>) (et donc 35% dans l'autre groupe)

En supposant que la survie dans chaque groupe suit un modèle exponentiel, nous déduisons que le temps médian jusqu'à l'échec dans le bras A est de 3.42 mois. En effet :

- le temps moyen jusqu'à l'échec dans le groupe Taxotère (docétaxel<sup>®</sup>) est égal
- le temps moyen jusqu'à l'échec dans le groupe Carbo-Alimta (pemetrexed<sup>®</sup>) est égal
- le temps moyen jusqu'à l'échec dans le bras A est égal à  $0.65*4.33+0.35*6.06=4.93$
- le temps médian jusqu'à l'échec dans le bras A est égal  $-\log(0.5)*4.93=3.42$  mois

L'hypothèse d'un hazard ratio à 1.30 correspond à une différence de médiane de 1.03 mois

Pour calculer le nombre nécessaire de sujets, nous utilisons la formule proposée par Machin (39) et qui fait l'hypothèse que les distributions de survie sont exponentielles. Les effectifs **par bras** sont les suivants :

Pour un hazard ratio attendu à 1.30, un risque  $\alpha$  à 5% en bilatéral avec une puissance à 80% les effectifs attendus par bras sont de 233 patients.

Nous nous attendons à un taux de patients perdus de vue de l'ordre de 5%

Le nombre total de sujets à inclure est donc de 490 patients.

## **10.2- Analyse des données de l'étude**

### *- Comparaison de l'évaluation gériatrique approfondie et de l'évaluation gériatrique simplifiée*

La corrélation entre les deux évaluations sera analysée. Le coefficient de corrélation sera estimé après avoir déterminé la structure de la corrélation (linéaire ou non linéaire). L'évaluation gériatrique simplifiée sera représentée graphiquement en fonction de l'évaluation approfondie. Nous testerons un modèle linéaire. Si le modèle n'est pas concluant, nous utiliserons un modèle non linéaire (à déterminer en fonction de l'allure du nuage de points).

Afin d'étudier la concordance entre les scores des évaluations approfondie et simplifiée, ces scores seront dans un premier temps ramenés au même intervalle de variation (score entre 0 et 20 pour fixer les choses). Puis la concordance sera estimée par le coefficient de corrélation de concordance de Lin (39) et par le coefficient de corrélation intraclasse estimé par un modèle mixte avec le sujet comme effet aléatoire et l'évaluation comme effet fixe (41, 42). Un intervalle de confiance à 95% sera fourni pour les 2 coefficients.

Les résultats à l'évaluation approfondie et simplifiée seront également catégorisés en 4 classes par rapport aux quartiles. Un test du Kappa sera réalisé pour étudier la concordance entre les deux évaluations, avec étude des marges et de la symétrie.



- Qualité de vie (LCSS, EuroQol) étude descriptive à chaque temps et entre les groupes, évolution dans le temps

L'analyse des données de qualité de vie répétées au cours du temps sera réalisée de manière descriptive et comparative entre les 2 bras. L'évolution temporelle sera testée grâce au test de Friedman car les données sont à priori non normales. Pour comparer les courbes d'évolution du score de QoL entre les deux bras nous utiliserons une ANOVA en mesures répétées avec pour facteur fixe le bras et en corrigeant les résultats pour tenir compte de la non-sphéricité. S'il est nécessaire d'ajuster le modèle sur différentes covariables, nous proposerons une modélisation GEE ou mixte.

- Comparaison de la survie ajustée sur la qualité de vie

La qualité de vie mesurée en utilité par l'EuroQol (convertie en utilité validée internationalement) sera introduite dans l'estimateur de la survie afin d'estimer la survie ajustée sur la qualité de vie (QALY).

- Taux de réponse objective

Il sera mesuré en plusieurs catégories, ils seront comparés entre les 2 bras à 2 et 4 cycles en utilisant un test du  $\chi^2$ .

- survie globale

La survie globale entre les deux bras sera comparée par un test du log-rank.

- Analyse des toxicités

Le nombre de toxicités sera donné dans chaque bras par type de toxicités et les comparaisons des toxicités entre les 2 bras seront faites avec un test du  $\chi^2$  ou de Fisher exact selon les effectifs.

- Impact des données biologiques (PINI, Buzby) sur la survie, la réponse et la tolérance au traitement

Dans un premier temps, nous étudierons l'impact sur la survie de chaque variable en univarié en utilisant l'estimateur de la survie de Kaplan-Meier. L'égalité des courbes de survie entre les groupes définis par les modalités de la variable sera testée par un test du log-rank. Nous discrétiserons les variables quantitatives par rapport à la médiane. La médiane de survie sera donnée en résultats, ainsi que les graphiques.

Les variables pour lesquelles la p-value du test du log-rank est inférieure à 0.05 seront introduites dans un modèle de survie de Cox afin de réaliser une analyse multivariée. Nous sélectionnerons les variables par une procédure pas à pas descendante. Les paramètres de régression, ainsi les hazards ratios avec les intervalles de confiance seront donnés.

Les hypothèses de hazards proportionnels seront testées en se basant sur les résidus de Schoenfeld et de Cox-Snell (commande **cox.zph** de S-plus).

## **11- ASPECTS ADMINISTRATIFS**

### **11.1- Monitoring**

Le médecin responsable de l'essai est le Dr R Corre, il assurera auprès des investigateurs de la bonne compréhension du protocole et réunira quand cela sera nécessaire ces investigateurs. L'investigateur principal (Dr R Corre) assurera les relations entre le promoteur et le comité de surveillance. En fin d'essai, il rédigera un rapport détaillé de l'essai et de ses résultats.

Les visites seront préalablement définies par des communications téléphoniques avec l'investigateur par un attaché de recherche clinique. Le monitoring devra vérifier la conformité avec les dossiers source des patients des informations recueillies dans les cahiers d'observation, les registres de comptabilisation des médicaments et l'archivage des documents (dossier investigateur).

L'investigateur devra consacrer le temps nécessaire à ces contrôles. Il doit également veiller à ce que le moniteur ait libre accès aux documents sources (c'est-à-dire le dossier clinique du patient), examens biologiques et radiologiques originaux, carnet de rendez-vous,...) qui viennent étayer les données contenues dans le cahier d'observation.

Tous les documents nécessaires à l'essai seront réunis dans un classeur remis à l'investigateur : version définitive du protocole et de ses annexes, avis du CPP, un cahier d'observation type, le feuillet d'information aux patients et de consentement écrit, le feuillet de rapports d'évènements graves ou inattendus, une brochure investigateur, un contrat d'assurance nominatif souscrit par le promoteur pour l'essai mentionnant le titre de l'essai et le nom de l'investigateur.

### **11.2- Obligations du promoteur**

#### **- Avant la mise en place de l'essai**

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

Les modalités de la collaboration entre les Hôpitaux de Rennes et le Groupe Français de Pneumo-Cancérologie seront définies dans le cadre d'une convention.

#### **- En cours d'essai**

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

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

#### **- Arrêt prématuré de l'étude**

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

#### **- Au terme de l'essai**

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

### **11.3- Obligations de l'investigateur**

L'investigateur s'engage à mener l'étude dans le respect de la Déclaration d'Helsinki version 1974, révisée en 1975 et en 1989, des Bonnes Pratiques Cliniques, et de la loi du 20.10.1988.

Concernant cette dernière, l'investigateur de chaque centre s'engage à recueillir, auprès de chaque patient entrant dans l'essai, son consentement éclairé par écrit sur un document tripliqué. Un exemplaire est destiné au patient, l'original à l'investigateur, le dernier exemplaire sera cacheté et conservé par le promoteur. Il s'engage également à remplir le cahier d'observations nécessaire au suivi de l'étude.

L'investigateur s'engage en outre à :

- Signaler au promoteur tout évènement indésirable grave ou inattendu survenant en cours d'essai dans les délais décrits au chapitre VIII avec le formulaire adéquat.

- Accepter le monitoring pour valider les données des cahiers d'observation et le cas échéant accepter un audit interne ou externe demandé par le promoteur ou un représentant des autorités de tutelle.

- Archiver les documents de l'essai (copie des pages du cahier d'observation, consentements éclairés) pendant une durée d'au moins 15 ans.

Inclure au moins un patient pendant les six premiers mois succédant à la mise en place de l'essai.

- Veiller à l'absence d'interférence avec un autre essai dans les mêmes indications.

- Informer le Directeur de l'hôpital d'un éventuel surcoût dû à l'étude.

- Respecter la confidentialité des documents qui lui sont fournis.

- Vérifier, valider et communiquer en réunion d'investigateurs les résultats permettant d'évaluer la toxicité de l'étude ainsi que la première phase de l'analyse.

- Elaborer le rapport d'étude et le transmettre au promoteur.

- Présenter les résultats définitifs en réunion d'investigateurs et éventuellement lors de congrès nationaux ou internationaux.

- Il assurera le recueil de l'information par saisie informatique directe des données des patients sur support informatique (Palm ou Treo). Les informations seront régulièrement transmises à la base de données gérée par la Société Peter Holmes par voie informatique.

#### **11.4. RECUEIL DE L'INFORMATION**

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

#### **11.5. RAPPORT FINAL ET PUBLICATIONS**

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

## **11.6. PROCÉDURES D'AMENDEMENT ET D'AVENANT**

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

## **11.7. ASSURANCE DE QUALITÉ**

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

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

## **11.8. COMITES D'ÉVALUATION**

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

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

## **11.9. CALENDRIER DE L'ÉTUDE**

Le protocole pourra débuter en ~~juin~~ septembre 2009, la durée prévisionnelle de recrutement dans l'essai étant de 36 mois avec une durée de traitement moyenne de l'ordre de 3 à 4 mois et un suivi de 6 mois, l'essai devrait être clos ~~à la fin de l'année 2012~~ au premier trimestre 2013.

## **11.10. ARRÊT PRÉMATURE DE L'ÉTUDE**

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

## 12- Bibliographie :

1- Perol M, Vergnenegre A, Blanchon F, Arnaud A, Taytard A, Guerin JC, Bonnaud F, Kleisbauer JP. Carboplatin-VP16 combination in non small cell lung cancers in the aged patient. A study of the French group in pneumology (GFPC). *Bull Cancer* 1995;82(1):63-6.

2- Le Caer H, Delhoume JY, Thomas PA, Berard H, Paillotin D, Barriere JR, Gimenez C, Vergnenegre A, Muller P, Auquier P, Perol M. Multicenter phase II trial of carboplatin/vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer efficacy and impact on quality of life: Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie Study 9902. *Clin Lung Cancer*. 2005;7(2):114-20.

3- Hervé Le Caer, Fabrice Barlesi, Gilles Robinet, Pierre Fournel, Laurence Gerinière, Pierre Bombaron, Lionel Falchero, Jean Baptiste Auliac, Jacky Crequit, Christos Chouaid. An open multicenter phase II trial of weekly docetaxel for advanced-stage non-small-cell lung cancer in elderly patients with significant comorbidity and/or poor performance status: The GFPC 02-02b study. *Lung Cancer* 2007;57:72-8

4- Hervé Le Caer, Pierre Fournel, Hervé Jullian, Christos Chouaid, Jacques Le Treut, Pascal Thomas, Dominique Paillotin, Maurice Pérol, Céline Gimenez, Alain Vergnenegre. An open multicenter phase II trial of docetaxel-gemcitabine in Charlson-score and performance status (PS) selected elderly patients with stage IIIB pleura/IV non small-cell lung cancer (NSCLC): the GFPC 02-02a study. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2007; in press

5- Yanick R et Ries L. Cancer in the Aged: an epidemiologic perspective on treatment issue. *Cancer* 1991; 10: 2502-2507

6- American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for treatment of unresectable non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol* 1997; 15 : 2996-3018

7- Monfardini S, Sorio, R. Entry of elderly patients in EORTC new drug development studies. *Proc Am. Soc Clin Oncol* 1993; 12: 184(abstr).

8- Nakamura E, Riayo k, Ozekit T, Assessment of biological age by principal component analysis. *Mech Ageing Dev* 1988; 46: 1-18.



- 9- Souquet PJ, Lombard-Bohas CH, Freyer G, et al. Chimiothérapie des cancers bronchiques des sujets âgés. *Rev Mal Resp* . 1996; 13: 327-333
- 10- Souquet PJ , Chauvin F, Boissel JP et al. Polychimiotherapy in advanced non-small cell lung cancer : a meta-analysis. *Lancet* 1993; 342, 19-21
- 11- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311:899-909.
- 12- Maetsu IC, Torregrossa D, Llorca C ,et al. Efficacy of Carboplatin and Gemcitabine in the treatment of elderly patients with advanced non small cell lung cancer. *Proc. Am Soc Clin Oncol* 2001; 401:1599(abstr)
- 13- Hurria .A, Kris.M.G. Management of lung cancer in older adults: *CA cancer J. Clin* 2003; 53: 325-341
- 14- Bunn PA Jr, Lilenbaum R. Chemotherapy for elderly patients with advanced non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Mars 5 (95) 5: 362-72
- 15- Earle CC, Tsai JS, Gelber RD , Weinstein MC et Al. Effectiveness of chemotherapy for advanced lung cancer in the elderly : instrumental variable and propensity analysis. *J.Clin.Oncol* 2001; 19: 1064-1070
- 16- Extermann M, Zanetta S, Chen H. Are older french patients as willing as older American patients to undertake chemotherapy *Proc. Am Soc Clin Oncol* 2001,403,1603(abstr)
- 17- Charlson M.E, Pompei P, Ales K-L , Mc Kenzie C.R .a new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies development and validation .*J Chron Dis* 1987; 40: 373-383
- 18- Extermann M , Overcash J, Lyman GH, et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J.Clin.Oncol.* 1998; 16: 1582-1587

- 19- Firat S , Bousamra M, Gore E, et al. Comorbidity, and KPS are independent prognostic factors in stage I non-small cell lung cancer .*Int. J. Radiat. Biol. Phys* 2002; 5:1047-1057
- 20- Extermann M., Hurria A. Comprehensive Geriatric Assesment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 25:1824-1831
- 21- Overcash JA, Beckstead J, Extermann M, et al: The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA): a retrospective analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 54:129-136, 2005
- 22 - Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer.*J.Natl.Cancer.Inst.*1999;91:66-72
- 23- Kudoh S, Takeda K, et al : Phase III study of Docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer : results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *JCO* 2006, 24:3657-3663
- 24- Karampeazis A, Vamvakas L, Agelidou V, et al Docetaxel compared with voinorelbine in elderly patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): a randomized phase II Hellenic Oncology Research Group Trial, abstract 7615 ASCO 2007
- 25- Langer C, Manola J, Bernardo P. Cisplatin-based therapy for advanced non-small cell lung cancer: Implactions of Eastern Cooperatice Oncology Group 5592, a randomized trial. *JNCI* 2002; 94:173-181
- 26- Lillenbaum RC, Herridon II JE, List MA, et al. Single-agent versus combinatio chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B(study 9730). *JCO* 2005; 23:190-196
- 27- Giorgio CG, Pappalardo A, Russo A, et al. A phase II study of carboplatin and paclitaxel as first line chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2006; 51:357-362
- 28- Inoue A, Usui K, Ishimoto O, et al. A phase II study of weekly paclitaxel combined with carboplatin for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 52, 83-87

- 29- Shepherd FA, Dancey J, Arnold A, et al. 2001. Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first line therapy in patients with advanced non small cell lung cancer carcinoma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Cancer*. 92(3):595-600
- 30- Manegold C, Gatzmeier U, von Pawel J, et al. 2000. Front-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with MTA (LY231514, pemetrexed disodium, ALIMTA) and cisplatin: a multicenter phase II trial. *Annals of Oncolo*. 11(4):435-40
- 31- Scagliotti G, Kortsik C, Castellano D, et al. 2003. Phase II randomized study of pemetrexed plus carboplatin or oxaliplatin, as front-line chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 22: 625(A 2513)
- 32- Koshy S, Herbst RS, Obasaju CK, et al. 2004. A phase II trial of pemetrexed (P) plus carboplatin (C) in patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 (14S) A 7074.
- 33-Gronberg B. H., Bremmes R., Aasebo U. et al. Pemetrexed + carboplatin versus gemcitabine + carboplatin in the treatment of stage IIIb/IV non-small cell lung cancer. *ASCO* 2007, abstract 7517.
- 34- Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, Biesma B, et al. 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
- 35- Schultz-Larsen K, Kreiner S, Lomholt RK. Mini-mental status examination: Mixed Rasch model item analysis derived two different cognitive dimensions of the MMSE. *Journal of clinical epidemiology* 2007; 60: 268-79
- 36- Apro 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

37- 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

38- [www.sor-cancer.fr](http://www.sor-cancer.fr)

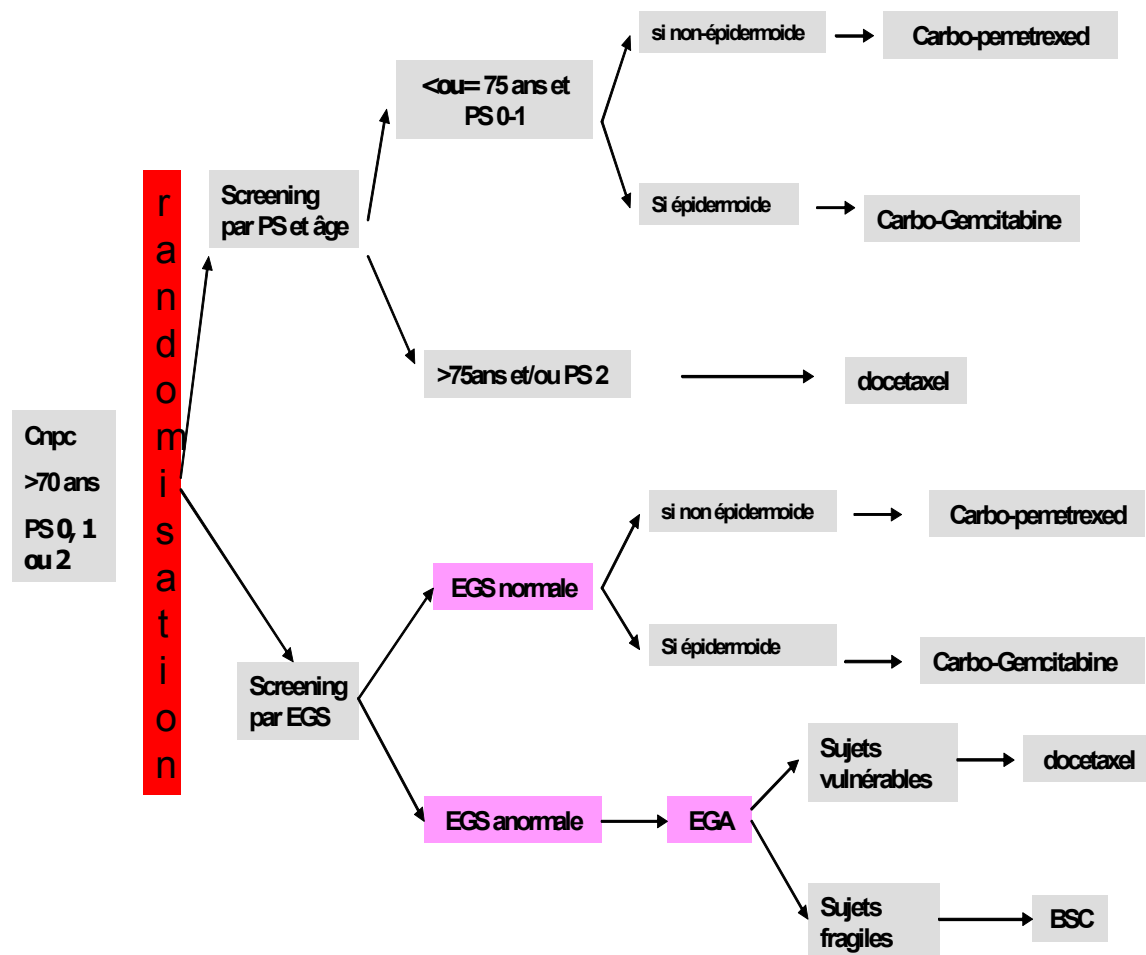
39- Machin, D., Campbell, M., Fayers, P., and Pinol, A. 1997. *Sample Size Tables for Clinical Studies*, 2<sup>nd</sup> Edition. Blackwell Science. Malden, Mass.

40- Lin, L.I.K. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*. 1989; 45:255-68.

41- Fleiss, J.L. 1986. Reliability of measurements. In *The Design and Analysis of Clinical Experiments*. New York: Wiley.

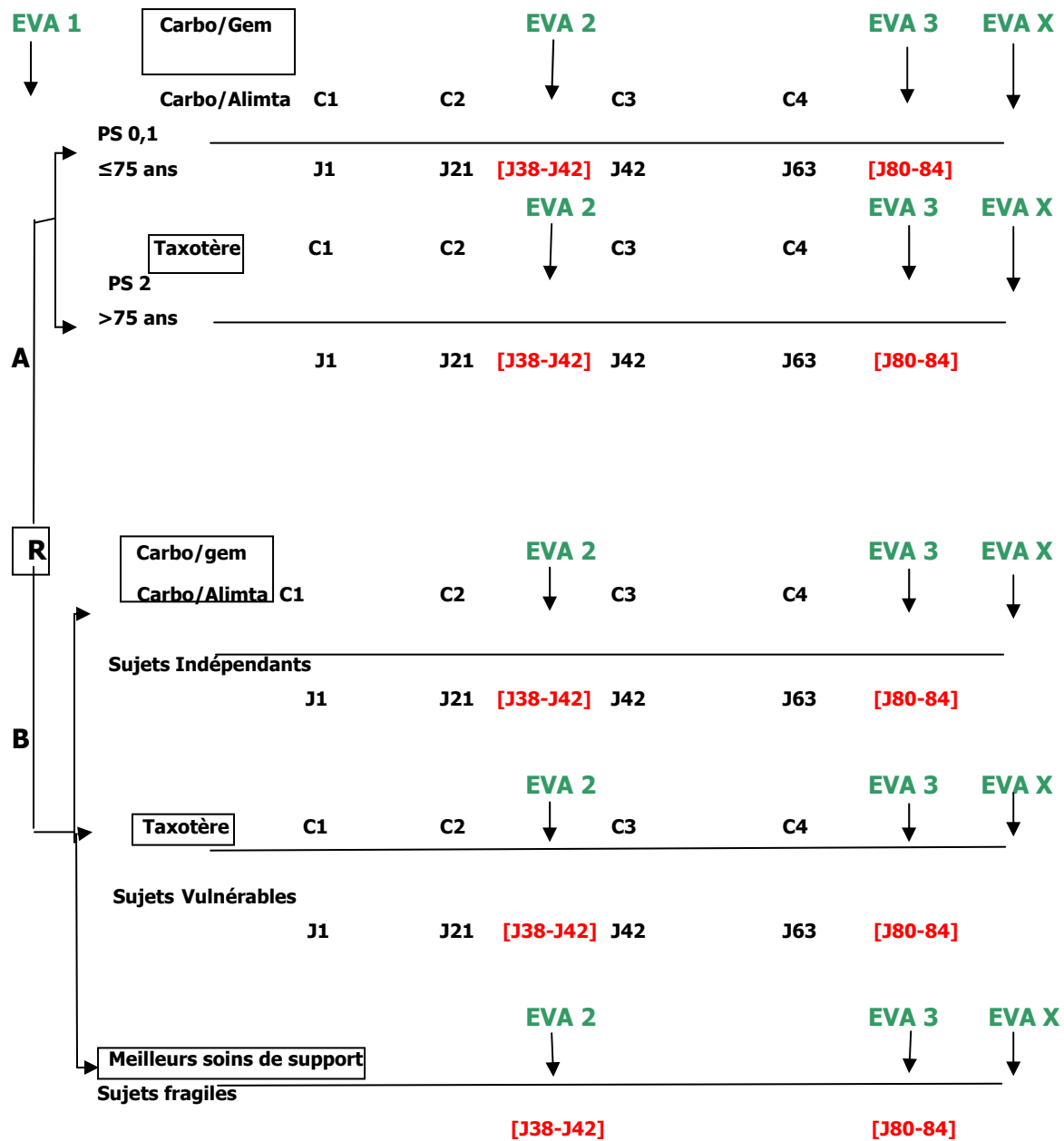
42- Carrasco, J.L., and Jover, L. Estimating the generalized concordance correlation coefficient through variance components. *Biometrics*. 2003; 59:849-58.

**ANNEXE 1**  
**Schéma de l'étude**



**BSC : best supportive care ou meilleurs soins de support**

## ANNEXE 2 Déroulement de l'étude après randomisation



### EVA 2 : après deux cycles [J38-J42]

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

- questionnaires de qualité de vie (Lung Cancer Symptom Scale, EuroQoL)

- EVA 3 : après quatre cycles [J80-J84]

- Bilan biologique : NFS plaquettes, ionogramme sanguin, urée créatinine, TGO, TGP, PAL, GGT, Bilirubine totale et conjuguée, albumine
- répétition des examens permettant l'évaluation des lésions mesurables.
- questionnaires de qualité de vie (Lung Cancer Symptom Scale, EuroQoL)

- EVA X= Evaluation au cours de la phase de surveillance

- Examen clinique toutes les 4 semaines
- Questionnaires de qualité de vie (Lung Cancer Symptom Scale, EuroQoL) toutes les 8 semaines
- Evaluation tumorale toutes les 8 semaines par scanner thoracique et autres examens permettant l'évaluation des cibles mesurables jusqu'à progression documentée.

**ANNEXE 3**  
**Notes d'information**  
**Consentements éclairés du patient**



## PROCOLE ESOGIA-GFPC 08-02

Etude de phase III randomisée, multicentrique comparant chez des sujets âgés de plus de 70 ans atteints de cancer bronchique non à petites cellules de stade IV une stratégie « classique » d'attribution d'un traitement par bithérapie à base de carboplatine ou une monothérapie par Docetaxel seul basée sur le PS et l'âge à une stratégie « optimisée » utilisant les mêmes drogues attribuées selon une échelle gériatrique simplifiée de dépistage plus ou moins complétée d'une évaluation gériatrique approfondie.

Madame, Monsieur,

Vous avez été invité(e) à participer à une étude clinique appelée ESOGIA-GFPC 08-02.

Avant de décider de participer à cette étude, il est important pour vous d'en comprendre l'objectif ainsi que ses implications. Prenez le temps de lire consciencieusement les informations suivantes, et d'en discuter avec vos proches. Si toutefois certains points manquent de clarté ou si vous avez besoin d'informations complémentaires, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin traitant. Vous pouvez prendre le temps nécessaire pour décider si vous souhaitez participer ou non à l'étude.

Votre médecin vous a expliqué que vous êtes porteur d'une tumeur bronchique et plus précisément d'une tumeur appelée cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).

L'affection dont vous souffrez peut nécessiter un traitement par chimiothérapie.

Le traitement habituel du cancer broncho-pulmonaire par chimiothérapie repose sur l'association de deux médicaments administrés par perfusion intraveineuse.

Pour les patients âgés de 70 ans et plus, lorsqu'une chimiothérapie est décidée, le traitement standard le plus fréquemment utilisé repose sur l'administration d'un seul médicament.

Toutefois, dans certains cas, lorsqu'ils sont en bon état de forme, des patients âgés peuvent être traités par deux médicaments avec une bonne tolérance et efficacité.

Le choix du traitement chez les personnes âgées de 70 ans et plus doit tenir compte des bénéfices attendus de la chimiothérapie mais aussi de ses risques potentiels. L'état général, les antécédents, la fragilité globale sont des paramètres qui paraissent importants à prendre en compte dans le choix du traitement. A ce jour, les critères permettant de choisir au mieux la chimiothérapie pour chaque patient ne sont pas clairement définis. Dans cette étude afin de déterminer au mieux ces critères et de les intégrer dans le choix du traitement, il sera réalisé à l'aide d'un questionnaire une évaluation gériatrique prenant en compte de nombreux paramètres tels que vos antécédents, votre environnement, votre autonomie, votre état nutritionnel.

L'objectif de cette étude est de comparer deux stratégies d'attribution du traitement :

- une stratégie classique basée sur un indice d'activité journalière et sur l'âge. La prise en compte de ces deux éléments permet d'attribuer une chimiothérapie soit à base de 2 médicaments : carboplatine associé à une seconde drogue pemetrexed (Alimta®) ou gemcitabine (Gemzar®) selon l'histologie soit une chimiothérapie par un seul médicament appelé : docétaxel (Taxotère®).
- une stratégie basée sur une évaluation gériatrique approfondie prenant en compte de nombreux paramètres tels que vos antécédents , votre environnement, votre autonomie, votre état nutritionnel permettant d'attribuer une chimiothérapie soit à base de 2 médicaments : carboplatine associé à une seconde drogue pemetrexed (Alimta®) ou gemcitabine (Gemzar®) selon l'histologie soit une chimiothérapie par un seul médicament appelé : docétaxel (Taxotère®) voire dans certains cas par aucune chimiothérapie lorsque, aux vues de l'évaluation, les risques liés au traitement sont supérieurs aux bénéfices qu'il pourrait apporter.

L'une ou l'autre de ces deux stratégies classiques ou optimisées vous sera attribuée de façon aléatoire par l'intermédiaire d'un tirage au sort.

L'ensemble des produits de chimiothérapie utilisés dans cette étude sont des produits usuellement utilisés dans cette maladie et dans le cadre de leur autorisation de mise sur le marché (AMM).

Il est prévu que 490 patients volontaires soient inclus dans cette étude. Les centres recruteurs font partie du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) regroupant plus de soixante centres hospitaliers ou centres de recherche et de lutte contre le cancer (CRLCC).

#### Traitement par carboplatine plus pemetrexed (Alimta®) en cas d'histologie non-épidermoïde

Le traitement par l'association Carboplatine- pemetrexed (Alimta®) nécessite une hospitalisation de 2 à 3 heures toutes les 3 semaines pour une administration intraveineuse (I.V).

Les effets secondaires habituels de ce traitement peuvent comporter des nausées ou vomissements, une baisse transitoire des globules rouges entraînant une anémie, des globules blancs entraînant un risque accru d'infection, une baisse transitoire des plaquettes

entraînant un risque accru de saignements, une augmentations de certains paramètres sanguins servant à tester la fonction hépatique, une chute temporaire des cheveux, une irritation locale au point de ponction, des sensations de fourmillements dans les pieds et les mains, une fatigue, une diminution de l'appétit, des douleurs abdominales, une diarrhée, une inflammation des muqueuses (comme la membrane de la bouche), et des éruptions cutanées avec démangeaisons, une diminution de la fonction rénale

Beaucoup plus rarement, ont été signalées des réactions allergiques, des anomalies du rythme cardiaque, et un œdème.

Le pemetrexed (Alimta<sup>®</sup>), pour limiter ces effets indésirables, nécessite la prise tous les jours d'acide folique par voie orale pendant cinq jours au moins avant l'administration du produit et tant que ce produit vous sera administré. Il est également nécessaire de recevoir de la vitamine B12, à raison d'une injection intramusculaire toutes les 9 semaines en commençant le jour de la première prise d'acide folique, précédant l'administration de la chimiothérapie et des corticoïdes par voie orale la veille, le jour même et le lendemain de la cure de chimiothérapie.

Il peut exister également des effets indésirables liés à l'administration des produits en complément de la chimiothérapie comme les corticoïdes (rétention d'eau, perte de potassium, augmentation de l'appétit et prise de poids, augmentation du taux de sucre dans le sang). La vitamine B12 peut provoquer chez certains patients des épisodes légers et limités de diarrhées.

#### Traitement par carboplatine – gemcitabine (Gemzar<sup>®</sup>) en cas d'histologie épidermoïde

Le traitement par l'association carboplatine et gemcitabine (Gemzar<sup>®</sup>) nécessite une hospitalisation de jour de 2 à 3 heures toutes les 3 semaines, et une hospitalisation de jour de 2 à 3 heures pour l'administration de gemcitabine (Gemzar<sup>®</sup>) au huitième jour. Les effets secondaires habituels de ce traitement peuvent comporter des nausées ou vomissements, une baisse transitoire des globules rouges entraînant une anémie, des globules blancs entraînant un risque accru d'infection, une baisse transitoire des plaquettes entraînant un risque accru de saignements, une chute temporaire des cheveux, une irritation locale au point de ponction, des sensations de fourmillements dans les pieds et les mains, une diminution de l'appétit, des douleurs abdominales, une diminution de la fonction rénale et des éruptions cutanées avec démangeaisons

## Traitement par docetaxel (Taxotère®)

Le traitement par docetaxel (Taxotère®) nécessite une hospitalisation de 1 à 2 heures pour une administration intraveineuse (I.V) qui sera à renouveler au huitième jour. Chaque cycle sera renouvelé toutes les 3 semaines.

Comme toute chimiothérapie, le docetaxel (Taxotère®) peut entraîner des effets secondaires. Des modifications des prises 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 docetaxel (Taxotère®) peut provoquer des nausées, vomissements, diarrhées, chute des cheveux, éruption cutanée, fatigue, faiblesse, œdèmes localisés des bras et des jambes (dus 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 docetaxel (Taxotère®) 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)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, lorsqu'ils doivent être utilisés, seront administrés dans le strict respect des prescriptions en raison de leur risque rénal pour les patients de plus de 70 ans.

Un premier bilan avec réalisation des examens utiles à l'évaluation de la maladie (scanner, scintigraphie si besoin) ainsi qu'un questionnaire concernant les symptômes éventuels liés à la maladie ou au traitement seront réalisés pour l'ensemble des patients après deux cycles de chimiothérapie soit six semaines après le début du traitement. Si les résultats de ce 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 l'évaluation de la maladie révèle une stabilité ou une diminution des lésions, il sera demandé de réaliser deux

cycles supplémentaires de chimiothérapie avec un second bilan d'évaluation (scanner, scintigraphie si besoin et questionnaire relatif aux symptômes) 12 semaines après le début du traitement. Si les résultats de ce second bilan ne sont pas favorables, le médecin en charge de votre pathologie vous proposera la thérapeutique la plus adaptée à votre cas. Si l'évaluation de la maladie révèle une stabilité ou une diminution des lésions, la chimiothérapie sera interrompue, puis une phase de surveillance sera instaurée sous la forme d'une consultation tous les mois auprès du médecin en charge de votre pathologie complété des examens utiles à l'évaluation de la maladie (scanner, scintigraphie si besoin) et le questionnaire relatif aux symptômes toutes les huit semaines. Cette surveillance est entreprise afin de déterminer si le bénéfice apporté par la chimiothérapie se maintient et de dépister une éventuelle progression de la maladie qui pourrait nécessiter la reprise d'un traitement.

Les malades recevant la chimiothérapie doivent avoir des prises de sang régulières pour contrôler les résultats de la formule sanguine, mais également des bilans hépatiques ou rénaux. 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.

Vous serez également surveillés par des examens cliniques réguliers, des radios pulmonaires, et des examens de radiographie comme des scanners ou des imageries par résonance magnétique (IRM). Les risques associés à ces examens sont faibles.

Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins deux semaines après la fin du traitement de l'essai.

Grâce à la réalisation de l'évaluation gériatrique, vous bénéficierez d'une meilleure évaluation de votre état de santé. Les traitements chimiothérapeutiques retenus dans cette étude font partie des traitements de référence reconnus dans cette pathologie.

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire.

Vous êtes libre de refuser d'y participer ainsi que de mettre un terme à votre participation à l'étude à n'importe quel moment, sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait et sans que cela n'entraîne de conséquences sur la qualité des soins qui vous seront prodigués. Si vous refusiez de participer à cette recherche, votre médecin vous prescrira un

traitement équivalent à celui proposé de façon standard. Dans le cas où vous retiriez votre consentement, nous effectuerions un traitement informatique de vos données personnelles sauf opposition écrite de votre part.

Durant l'étude, vous serez averti(e) par votre médecin investigateur, si des faits nouveaux pouvaient affecter votre volonté de participer à l'étude.

Votre médecin investigateur ou le promoteur peut décider de mettre un terme à votre participation à l'étude à n'importe quel moment sans votre consentement préalable si ils jugent que cela est dans votre intérêt. Si cela devait se produire, vous en serez averti et les raisons vous seraient expliquées.

Si vous le souhaitez, le Docteur....., que vous pourrez joindre au numéro de téléphone suivant :....., pourra répondre à tout moment à toutes vos questions concernant l'étude ESOGIA.

A l'issue de l'étude, vous pourrez, sur demande, être informé(e) des résultats globaux de la recherche.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le promoteur (CHU de Rennes) vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière, qui vous a été présenté.

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie, vos origines ethniques, et les réponses aux questionnaires qui vous seront remis seront transmises au Promoteur de la recherche et à la société Peter Holmes en France. Ces données seront identifiées par un numéro de code. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères assurant la même protection qu'en France.

Les personnes ayant accès au dossier, agissant pour le compte du promoteur, sont soumises au secret professionnel.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés (loi du 6 janvier 1978), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles recueillies dans le cadre de l'étude, que vous pourrez exercer auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de cette étude. 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 d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 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.

Un contrat d'assurance N° (1680)90669 /906692008016 a été souscrit par le promoteur de l'essai, le CHU de Rennes, auprès de la compagnie d'assurance Biomedicinsure, pour couvrir les risques liés à cette recherche. Cette assurance couvre la responsabilité du promoteur en tant que promoteur d'une recherche biomédicale et celle de tout autre intervenant, en accord avec l'article L 1121-7 du Code de la Santé Publique.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, le Comité de Protection des Personnes de Rennes a étudié ce projet de recherche et a émis un avis favorable à sa réalisation le 1er avril 2009.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, l'AFSSAPS a étudié ce projet de recherche et a émis une autorisation à sa réalisation le 30 janvier 2009.





Si vous acceptez de participer à l'étude ESOGIA-GFPC 08-02, merci de compléter et de signer le formulaire de recueil de consentement ci-joint. Vous conserverez cette note d'information.

**CONSENTEMENT DE PARTICIPATION  
ETUDE ESOGIA-GFPC 08-02**

**PROTOCOLE ESOGIA-GFPC 08-02**

Etude de phase III randomisée, multicentrique comparant chez des sujets âgés de plus de 70 ans atteints de cancer bronchique non à petites cellules de stade IV une stratégie « classique » d'attribution d'un traitement par bithérapie à base de carboplatine ou une monothérapie par Docetaxel seul basée sur le PS et l'âge à une stratégie « optimisée » utilisant les mêmes drogues attribuées selon une échelle gériatrique simplifiée de dépistage plus ou moins complétée d'une évaluation gériatrique approfondie.

De Mme/M. : .....

Adresse : .....

Le Docteur .....Adresse : .....  
m'a proposé de participer à l'étude clinique ESOGIA-GFPC 08-02.

J'ai lu et compris la notice d'information, dont j'ai obtenu la copie. Le médecin investigateur a répondu à toutes mes questions concernant l'étude. Je pourrai à tout moment, demander des informations complémentaires au Docteur..... (Tél :.....)

J'ai eu le temps nécessaire pour réfléchir à mon implication dans cette étude, et je suis conscient(e) que ma participation est entièrement libre et volontaire et que cette étude n'engendrera aucun surcoût à ma charge.

Je peux à tout moment décider de quitter l'étude sans motiver ma décision et sans qu'elle n'entraîne de conséquences dans la qualité de ma prise en charge.

J'ai compris que les données collectées à l'occasion de la recherche seront protégées par l'anonymat et la confidentialité. Elles pourront uniquement être consultées par les personnes soumises au secret professionnel appartenant à l'équipe du médecin investigateur, mandatées par le promoteur ou les représentants des autorités de santé.

J'accepte le traitement informatisé des données à caractère personnel me concernant dans les conditions prévues par la loi Informatique et liberté. J'ai été informé de mon droit d'accès et de rectification des données me concernant que je peux exercer en m'adressant au médecin qui me suit dans le cadre de cette étude.

Je certifie être affilié(e) au régime de la Sécurité Sociale.

J'ai été informé(e) que, conformément à la réglementation sur les études cliniques, le CPP de Rennes a rendu un avis favorable pour la réalisation de cette recherche le 1<sup>er</sup> avril 2009 et que l'AFSSAPS l'a également autorisée le 30 janvier 2009.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.





## **ANNEXE 4 : ATTESTATION D'ASSURANCE**

## **ANNEXE 5 : AVIS DU CPP**

## **ANNEXE 6 : FICHE DE DECLARATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES**



• **Médicament(s) de l'essai (dans les suites de l'EIG) :**

Disparition de l'EIG après arrêt du (des) médicament(s) : Non  Oui  sans objet  date : /\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/

Si oui, lesquels : \_\_\_\_\_

Ré-administration du (des) médicament(s) : Non  Oui  sans objet  date : /\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/

Si oui, lesquels : \_\_\_\_\_

Récidive après ré-administration : Non  Oui  sans objet  date : /\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/

• **Évolution (indiquez si des mesures symptomatiques ont été prises) :**

\_\_\_\_\_

Amélioration\*     Sans changement\*     Aggravation\*     Inconnue\*

Résolution ( sans séquelles,  avec séquelles : ..... )    **Date résolution :** /\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/

Décès    **Date du décès :** /\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/

*\*un rapport de suivi d'EIG devra être rempli*

• **Selon l'investigateur, l'événement indésirable semble plutôt lié :**

au(x) médicament(s) de l'essai     aux procédures de l'essai

lequel : .....

au(x) médicament(s) associé(s)     à la progression de la maladie

lequel : .....

à une maladie intercurrente : .....     Autre préciser : .....

**Date :**

**Nom et Signature de l'investigateur :**

**Centre :**

NE RIEN INSCRIRE DANS CES CADRES (RESERVES AU PROMOTEUR)

Numéro d'identification de l'événement : .....

Date de réception par le promoteur : /\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/

• **Selon le promoteur, l'événement indésirable semble plutôt lié :**

au(x) médicament(s) étudié(s)     aux procédures de l'essai  
 au(x) médicament(s) associé(s)     à la progression de la maladie  
 à une maladie intercurrente     autre préciser : \_\_\_\_\_

• **Si selon le promoteur, l'événement semble plutôt lié au médicament :**

L'événement indésirable est attendu     L'événement indésirable est inattendu

• **Commentaires du promoteur :**

\_\_\_\_\_

**Nom et qualité du représentant du promoteur :**

**Signature :**



## **ANNEXE 7**

### **Cotation des effets secondaires selon l'échelle du National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 4.0**

**ANNEXE 8 : LA CLASSIFICATION TNM DES CANCERS BRONCHIQUES  
D'après JP Sculier, Rev Mal Respir 2008 ; 25 : 3S40-3S47**

**Tableau V.**

Classification TNM proposée par l'IASLC.

**T - Tumeur primitive**

ITX : 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 bronchique lobaire (c'est-à-dire 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 atelectasie 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 atelectasie 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.

**Tableau VI.**

La classification par stades proposée par l'IASLC staging project.

Cancer occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade 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

## **ANNEXE 9 : CRITÈRES D'ÉVALUATION DES TUMEURS SOLIDES (RECIST) J Natl Cancer Inst 2000; 9: 205-16, Bull Cancer 2000; 87: 881-6**

### **INTRODUCTION**

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

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

- La réponse tumorale comme objectif dans les essais cliniques de phase précoce. Dans cette situation, la réponse tumorale objective est utilisée pour déterminer quel agent ou association démontre des résultats suffisamment encourageants pour autoriser la poursuite des investigations. Ces essais sont typiquement des essais de phase II, et c'est pour l'utilisation dans ce contexte précis que ces recommandations ont été développées.

- La réponse tumorale comme objectif dans des essais plus tardifs, construits pour donner une estimation d'un bénéfice pour une cohorte spécifique de patients. Ces essais sont souvent des essais randomisés comparatifs ou des essais à un seul bras en comparaison avec des sujets contrôles historiques. Dans ces cas, la réponse tumorale objective est utilisée comme un objectif de substitution pour d'autres mesures de bénéfice clinique, incluant des temps jusqu'à évènements (décès ou progression de la maladie) et le contrôle des symptômes.

- La réponse tumorale comme guide pour le clinicien et le patient ou comme objet d'étude sur les décisions concernant la poursuite d'un traitement. Ce but est applicable à la

fois pour les essais cliniques et pour la pratique courante, mais l'utilisation dans le contexte des décisions concernant la poursuite des traitements n'est pas l'objectif principal de ces recommandations.

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

## **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 bénéfice apporté au patient par le traitement. Les critères développés dans ce document ne sont pas nécessairement applicables dans un tel contexte. Il peut être approprié de distinguer « l'amélioration clinique » et la « réponse tumorale objective » dans la prise en charge routinière des patients, en dehors du contexte d'un essai clinique.

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

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

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

Dans la plupart des cas, cependant, un nouvel agent donnant un taux de réponse a priori suffisamment intéressant pour justifier d'autres essais, ne se révélera pas être un traitement efficace pour la maladie concernée dans les essais randomisés de phase III. Le hasard des variables et les biais de sélection, connus ou inconnus, peuvent avoir un effet écrasant dans les petits essais non contrôlés. Ces essais sont une étape efficace et économique pour l'évaluation initiale de l'activité d'un nouvel agent ou d'une nouvelle association. Cependant, ces essais sont nombreux, et la proportion de ceux qui donneront des résultats faussement positifs est obligatoirement substantielle. Il est donc fréquemment approprié de réaliser un deuxième petit essai de confirmation avant d'initier de grands essais de phase III, fort coûteux.

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

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

### ***1) Dans les essais cliniques non randomisés***

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

### ***2) Dans les essais randomisés***

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

## **CJ MESURABILITE DES LESIONS TUMORALES A L'INCLUSION**

### ***1) Définitions***

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

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

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

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

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

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

### ***2) Détails des méthodes de mesures***

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

### **a) Lésions cliniques**

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

### **b) Radiographies pulmonaires**

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

### **c) Scanner et IRM**

Le scanner et l'IRM sont actuellement les meilleures méthodes, en 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 spiralé doit être fait en utilisant l'algorithme de reconstruction en coupe de 5 mm jointives. : cette spécification s'applique aux tumeurs du thorax, de l'abdomen et du pelvis, alors que les tumeurs de la tête et du cou et les tumeurs des extrémités nécessitent habituellement des protocoles spécifiques. De plus amples détails concernant ces méthodes apparaissent dans l'annexe I.

### **d) Imagerie ultrasonographique**

Quand l'objectif principal de l'essai est l'évaluation de la réponse objective, les techniques échographiques ne doivent pas être utilisées pour mesurer des lésions tumorales cliniquement difficilement accessibles. C'est quand même une



alternative possible à la mesure clinique de ganglions superficiels palpables, lésions sous cutanées et nodules thyroïdiens. L'échographie peut aussi être utile pour confirmer la disparition de lésions superficielles habituellement accessibles à l'examen clinique. Les raisons pour ne pas utiliser l'échographie pour mesurer les lésions dans le cadre de l'évaluation de la réponse objective sont énoncées dans l'annexe I.

#### ***e) Endoscopie et laparoscopie***

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

#### ***f) Marqueurs tumoraux***

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

### **g) Cytologie et histologie**

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

## **D] ÉVALUATION 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 A). Si la maladie mesurable est limitée à une seule lésion, sa nature néoplasique doit être confirmée par les données cytologiques ou histologiques.

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

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

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

## **2) Critères de réponse**

### ***a) Evaluation des lésions cibles***

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

- Réponse complète (CR) : disparition de toutes les lésions cibles
- Réponse partielle (PR) : au moins 30% de diminution de la somme des LD des lésions cibles prises comme référence.

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

***b) Evaluation des lésions non cibles***

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

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

Note : Bien qu'une nette progression d'une lésion non-cible soit exceptionnelle, dans de telles circonstances, l'opinion du médecin en charge du patient est déterminante et le statut de maladie en progression sera 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 (voir section C définition). Le tableau 1 donne la réponse globale pour toutes les combinaisons possibles de réponses tumorales sur les lésions cibles et non-cibles, avec et sans apparition de nouvelles lésions.

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

Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelles Lésions	Réponse globale
<b>RC</b>	<b>RC</b>	<b>Non</b>	<b>RC</b>
<b>RC</b>	<b>Réponse incomplète / ST</b>	<b>Non</b>	<b>RP</b>
<b>RP</b>	<b>Non-PG</b>	<b>Non</b>	<b>RP</b>
<b>ST</b>	<b>Non-PG</b>	<b>Non</b>	<b>ST</b>
<b>PG</b>	<b>quelque soit</b>	<b>Oui ou Non</b>	<b>PG</b>
<b>Quelque soit</b>	<b>PG</b>	<b>Oui ou Non</b>	<b>PG</b>
<b>Quelque soit</b>	<b>Quelque soit</b>	<b>Oui</b>	<b>PG</b>

RC = réponse complète    RP = réponse partielle    ST = maladie stable  
PG = progression

#### **NOTES :**

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

- Les conditions qui définissent **progression précoce, décès précoce et inévaluabilité** sont spécifiques à chaque étude et doivent être clairement définies dans chaque protocole (en fonction de la durée et de la périodicité du traitement).
- Dans certaines circonstances il peut être difficile de distinguer **maladie résiduelle** et tissu normal. Quand l'évaluation d'une réponse complète dépend de cette situation particulière, il est recommandé de compléter les investigations (cytoponction, biopsies) concernant les lésions résiduelles avant de confirmer la réponse complète.

#### ***d) Fréquence des re-évaluations tumorales***

La fréquence des re-évaluations tumorales en cours de traitement sera spécifique à chaque protocole et adapté au type et au rythme d'administration du traitement. Cependant, dans le contexte d'essai de phase 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 re-évaluations de routine doivent être garanties à des fréquences déterminées par le protocole, pour pouvoir détecter les événements attendus pour les patients sortis d'essai. Les intervalles entre les évaluations d'une durée de deux fois la durée des intervalles pendant l'étude sont souvent respectés, mais aucune règle stricte ne peut être établie.

### **3] Mesures de confirmation / Durée de réponse**

#### ***a) Confirmation***

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

Dans le cas d'une maladie stable, les mesures réalisées lors des examens de suivi doivent remplir les critères de maladie stable au moins une fois après l'inclusion, après un délai minimum (en général pas moins de 6-8 semaines) défini par le protocole (voir C-1).

#### **NOTES :**

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

#### ***b) Durée de réponse***

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

### ***c) Durée d'une maladie stable***

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

#### **NOTES :**

La durée de réponse ou d'une maladie stable aussi bien que la survie sans progression 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 considérées lors des comparaisons entre essais.

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

Ce document est centré principalement sur la réponse objective. Dans certaines circonstances (tumeurs cérébrales, études d'agents anti cancéreux non cyto-réducteurs), l'évaluation de la réponse peut ne pas être la méthode optimale pour détecter un bénéfice pour le patient. Dans ce cas, la **survie sans progression / Temps jusqu'à progression** peut être considérée comme une bonne alternative pour estimer l'effet biologique de nouveaux agents sans mécanisme cyto-toxique. Il est clair que dans un essai non contrôlé utilisant la PFS/TTP, il sera nécessaire de bien documenter les données permettant d'estimer la PFS/TTP espérée en absence d'effet thérapeutique. Il est aussi recommandé que l'analyse des résultats soit très vigilante sur la détection des probables



biais, en rapport par exemple avec la sélection. Les essais non contrôlés utilisant la PFS ou le TTP comme objectif principal doivent être considérés au cas par cas, et bien décrites dans les protocoles.

## **REVUE DE LA 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.

### **NOTES :**

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

## **RAPPORT DES 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 cliniques.

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

Tous les patients éligibles seront inclus dans l'analyse principale du taux de réponse. Les patients en catégories 4-9 seront considérés comme n'ayant pas répondu au traitement (progression). Cependant, une administration incorrecte (calendrier ou dose) ne

doit pas résulter en l'exclusion de l'analyse du taux de réponse. Une définition précise des items 4-9 sera spécifique de chaque protocole.

Toutes les conclusions seront basées sur tous les patients éligibles.

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

## **ÉVALUATION DE LA RÉPONSE DANS LES ÉSSAIS 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 à posteriori, pouvant modifier l'évaluabilité des patients.

## **HOMOGÉNÉISATION DES DÉFINITIONS**

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

### **A] Réponse non évaluable :**

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

### **B] Survie Globale (Overall Survival):**

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

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

### **C] 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.

**D] 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.

**E] 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.

**F] 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 10**

### ***Critères de performance de l'ECOG***

---

#### **ECOG**

---

- 0** : Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.
- 1** : Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.
- 2** : Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps.
- 3** : Capable seulement de quelques soins. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps.
- 4** : Capable de prendre soins de soi-même. Alité ou en chaise en permanence.
-

## ANNEXE 11

### Annexe 11a

#### Index de comorbidité de Charlson

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

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

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

<b>Comorbidité</b>		
Infarctus du myocarde	Antécédent d'infarctus du myocarde documenté	
Insuffisance cardiaque	Antécédent d'insuffisance cardiaque symptomatique répondant au traitement	
Artériopathie périphérique (carotidienne ou membres inférieurs)	Claudication intermittente, antécédent de pontage artériel périphérique ou de gangrène, ischémie aiguë d'un membre inférieur, anévrisme de plus de 6 cm non traité.	
Pathologie cérébrale (hors hémiplégie)	Antécédent d'AVC transitoire ou avec séquelles minimes	
Démence	Déficit cognitif chronique	
Bronchopathie chronique	Dyspnée en rapport avec une bronchopathie chronique	
Maladie de système		
Pathologie ulcéreuse gastro-duodénale	Antécédent d'ulcère ayant nécessité un traitement	
Insuffisance hépatique légère	Cirrhose sans hypertension portale ; hépatite chronique	
Diabète sans complication	Traitement anti-diabétique	
Diabète avec atteinte terminale d'un organe	Rétinopathie, néphropathie, neuropathie	
Hémiplégie	Hémiplégie ou paraplégie	
Insuffisance rénale modérée à	Créatinine > 265 microMol/l ; dialyse ; transplantation ;	



sévère	syndrome urémique
Autre tumeur solide non métastatique	Antécédent de traitement de tumeur solide datant de moins de 5 ans sauf basocellulaire cutané et cancer du col utérin in situ
Leucémie	A l'exclusion des leucémies aiguës
Lymphome ou Myélome	
Insuffisance hépatique modérée à sévère	Cirrhose avec hypertension portale et/ou saignement de varices oesophagiennes
Infection par le VIH	

**ANNEXE 11b : échelle ADL** : échelle des activités de la vie quotidiennes (échelle de Katz) :

Score de 0 à 6

Soins corporels

Ne reçoit pas d'aide ou ne reçoit de l'aide uniquement pour se laver une partie du corps : oui/non **1 point (sinon 0 point)**

Habillement

Peut s'habiller sans aide à l'exception de lacer ses souliers : oui/non **1 point (sinon 0 point)**

Toilette

Se rend aux toilettes, utilise les toilettes, arrange ses vêtements et retourne sans aide (peut utiliser une canne ou un déambulateur, un bassin ou un urinal pendant la nuit) : oui/non **1 point (sinon 0 point)**

Transfert

Se met au lit et se lève du lit et de la chaise sans aide (peut utiliser une canne ou un déambulateur) : oui/non **1 point (sinon 0 point)**

Continence

Contrôle rectal et urinaire complet (sans accidents occasionnels) à l'exception des causes mécaniques : oui/non **1 point (sinon 0 point)**

Alimentation

Se nourrit sans aide (sauf pour couper la viande ou pour beurrer une tartine) : oui/non **1 point (sinon 0 point)**

**ANNEXE 11c: échelle IADL simplifiée** correspondant à une échelle des activités instrumentales (échelle de Lawton simplifiée) : score de 0 à 4 avec :

Capacité à utiliser le téléphone

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

Capacité à utiliser les moyens de transport

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

Capacité à gérer son budget

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

Responsabilité pour la prise de médicaments

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

Je suis incapable de les prendre moi-même

## **ANNEXE 11d : MMSE, version courte**

référence 31

### **Le sens de l'orientation spatiale :**

- Dans quel lieux sommes-nous ?** 0/1 point (faux/juste)  
**Dans quelle ville sommes-nous ?** 0/1 point (faux/juste)  
**Dans quel département sommes-nous ?** 0/1 point (faux/juste)  
**Dans quelle région sommes-nous ?** 0/1 point (faux/juste)  
**A quel étage sommes-nous ?** 0/1 point (faux/juste)

### **L'apprentissage :**

Je vais vous dire 3 mots. Vous me les répétez, et vous essayiez aussi de les retenir car je vous les redemanderai plus tard.

*Choisir un des 3 groupes de mots suivants :*

*Cigare, Fleur, Porte*

*Citron, Clé, Ballon*

*Fauteuil, Tulipe, Canard*

**Consigne réussie (les 3 mots)** 1 point (sinon 0 point)

### **Langage, et communication relationnelle :**

Montrer à la personne la phrase en gros caractères : "**FERMEZ LES YEUX**".

Et demander alors : "**FAITES CE QUI EST ECRIT**"

**Consigne lue et exécutée** 1 point (sinon 0 point)

### **Le rappel :**

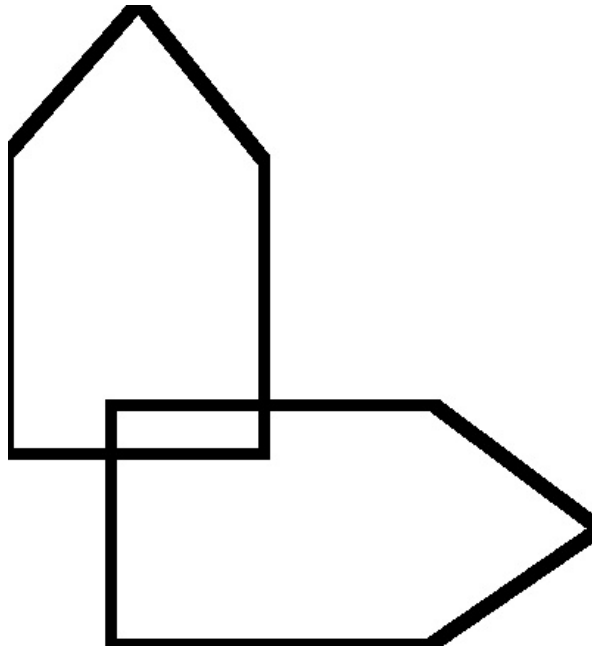
Pouvez vous me dire quels sont les 3 mots

que je vous ai demandé de répéter tout à l'heure ?

- Aucun mot répété sur les 3 :** 0 point  
**Consigne réussie pour 1 mot** 1 point  
**Consigne réussie pour 2 mots** 2 points  
**Consigne réussie pour 3 mots** 3 points

**Les praxies constructives :**

Montrer à la personne le dessin ci-dessous



et lui demander : **"RECOPIEZ CE DESSIN"** (crayon, papier fournis)

**Consigne réussie 1 point**

**Consigne non réussie 0 point**

*Ce n'est pas la perfection de reproduction du dessin qui compte mais : 1) la fermeture des 2 polygones 2) leur chevauchement 3) la présence de 5 angles*

**AU TOTAL : 11 points**

**POINT DE COUPURE : 8/9**

**(8 et au dessous : risque avéré de démence imposant des investigations complémentaires)**

**ANNEXE 11e** : une échelle gériatrique de dépression GDS 5 score de 0 à 5

Etes-vous satisfait de votre vie ? oui/non **1 point (sinon 0 point)**

Vous ennuyez-vous souvent ? oui/non **1 point (sinon 0 point)**

Avez-vous souvent besoin d'aide ? oui/non **1 point (sinon 0 point)**

Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que d'en sortir ?  
oui/non **1 point (sinon 0 point)**

Avez-vous le sentiment d'être désormais inutile ? oui/non **1 point (sinon 0 point)**

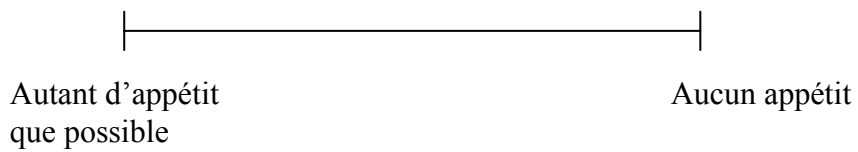
## ANNEXE 11f : ÉCHELLES DE QUALITÉ DE VIE LCSS

### LUNG CANCER SYMPTOM SCALE

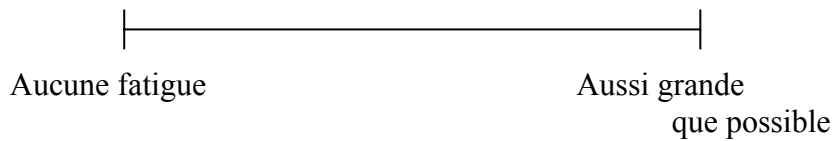
#### LCSS

#### Version française

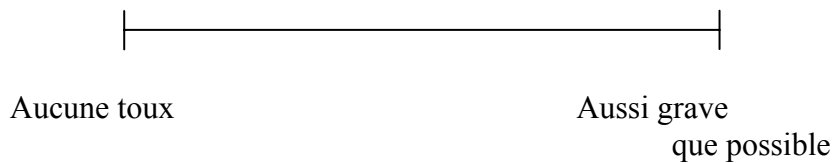
1. Comment est votre appétit ?



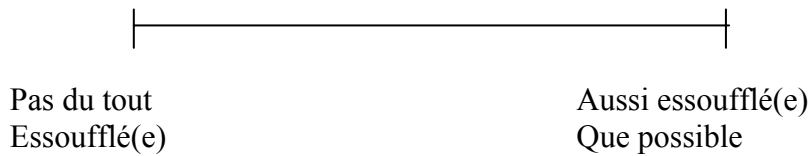
2. Comment évaluez-vous votre fatigue ?



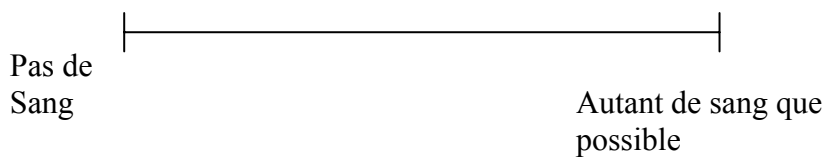
3. Quelle est la gravité de votre toux ?



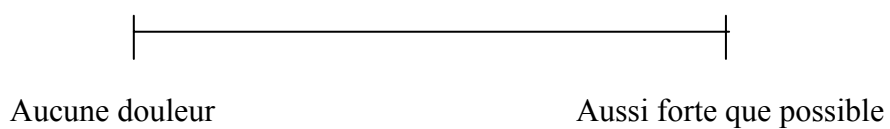
4. Vous sentez-vous essoufflé(e) ?



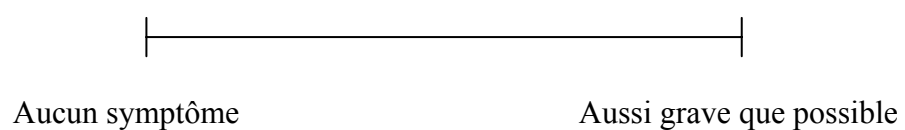
5. Quelle quantité de sang voyez-vous dans vos crachats ?



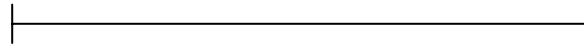
6. Comment évaluez-vous la douleur que vous ressentez ?



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



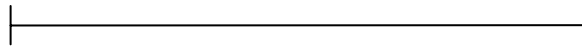
8. Dans quelle mesure votre maladie vous a-t-elle empêché(e) de mener à bien vos activités habituelles ?



Pas empêché(e) du tout

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

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



Très bonne

Très mauvaise



## **ANNEXE 11g** : Echelle de qualité de vie EuroQoL

	score
<b>Mobilité</b>	
Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied	1
J'ai des problèmes pour me déplacer à pied	2
Je suis obligé(e) de rester alité(e)	3
<b>Autonomie de la personne</b>	
Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi	1
J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)	2
Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)	3
<b>Activités courantes (exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)</b>	
Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes	1
J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes	2
Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes	3
<b>Douleurs/gêne</b>	
Je n'ai ni douleurs ni gêne	1
J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)	2
J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)	3
<b>Anxiété/Dépression</b>	
Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)	1
Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)	2
Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)	3

## **ANNEXE 11h**

### **ÉVALUATION GÉRIATRIQUE** approfondie

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

Concepteurs : Pr. D. BALAS

Dr. J. Y GIORDANA

Dr. J. L PHILIP

Dr. J SAOS

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

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

► le niveau situationnel apprécie 3 items (Score de 0 à 12)

Environnement extérieur

Environnement social

Ergonomie du domicile

► L'étude des fonctions cognitives et sensorielles est réalisée par le mini MMS de

Folstein avec un score/30

Orientation

Mémoire: apprentissage

Test de l'horloge

Mémoire: rappel

Statut sensoriel

Cohérence

Langage

Praxies constructrices

► La balance émotionnelle comprend :

Une évaluation de l'humeur échelle gériatrique de dépression GDS 5

(score de 0 à 5)

Une évaluation de la confiance en soi (score de 0 à 4)

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

Poids, taille, indice de masse corporelle, perte de poids récente, niveau de motricité, présence de maladie aiguë ou stress psychologique récent, présence de problèmes neuropsychologiques, présence de perte d'appétit ou de gêne digestive et une appréciation globale de l'alimentation

► La qualité de vie testée par l'échelle IRIS (score de 0 à 6)

en rapport avec 6 questions sur la qualité de vie

► Les activités de la vie quotidienne

Echelle ADL : Echelle des activités de la vie quotidiennes (échelle de Katz) :

score de 0 à 6

Autonomie pour soins corporels, habillement, toilette, transfert, continence, alimentation

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

Capacité à utiliser le téléphone, à utiliser les moyens de transport, à gérer son budget, responsabilité pour la prise de médicaments

► Le contrôle sphinctérien (score de 0 à 4)

comporte une évaluation du risque d'incontinence et de la capacité d'assurer l'hygiène de l'élimination urinaire et fécale

► Le statut moteur comportant une évaluation de la motricité et de l'équilibre score de motricité/équilibre de 0 à 10

basé sur l'historique des chutes, le get up and go test et l'autonomie motrice au domicile

► le niveau de douleur évalué par une échelle simplifiée

réalisée par un score algique de 0 à 32

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

## ANNEXE 12-

### 12a- Formule MDRD - 4 variables (Modification of Diet in Renal Disease)

*d'après Levey et al, Ann. Inter. Med., 1999, 16, 130(6), 461-470*

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

### 12b- Formule de Calvert pour le calcul de la dose de Carboplatine

La dose de carboplatine est calculée à partir de la clairance de la créatinine calculée à partir de la formule de Cockcroft and Gault détaillée plus haut selon la formule de Calvert suivante :

#### Formule de Calvert :

$$\text{Dose [mg]} = \text{AUC} \times 5 \times (\text{Clairance calculée de la créatinine [mL/min]} + 25)$$

AUC = area under the curve

Considérer que la dose calculée par la formule de Calvert donne un résultat en mg par patient et **non** en mg/m<sup>2</sup>

## **ANNEXE 13-**

### **Déclaration d'HELSINKI**

#### Recommandations destinées à guider les médecins dans les recherches biomédicales

Adoptée par la 18<sup>ème</sup> Assemblée Médicale Mondiale d'Helsinki (Finlande) - juin 1964 - amendée par la 29<sup>ème</sup> Assemblée Médicale Mondiale de Tokyo (Japon) - octobre 1975 - par la 35<sup>ème</sup> Assemblée Médicale Mondiale de Venise (Italie) - octobre 1983 - et la 41<sup>ème</sup> Assemblée Médicale Mondiale de Hong Kong - septembre 1989.

### **Introduction**

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

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

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

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

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

Comme il s'est avéré indispensable pour le progrès de la science et pour le bien de l'Humanité souffrante d'appliquer les résultats des expériences de laboratoire à l'homme, l'Association Médicale Mondiale a rédigé les recommandations qui suivent en vue de servir de guide à tout

médecin procédant à des recherches biomédicales. Ces recommandations devront être revues périodiquement dans l'avenir. Il est souligné que ces règles ont été rédigées seulement pour éclairer la conscience des médecins du monde entier. Ceux-ci ne sont pas exemptés de leur responsabilité pénale, civile et déontologique à l'égard des lois et règles internes de leur propre pays.

## **I - Principes de base**

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

consentement à tout moment. Le médecin devra obtenir le consentement libre et éclairé du sujet, de préférence par écrit.

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## **ANNEXE 14- Comité**

## **ANNEXE 15- Tableau de correspondance des noms commerciaux de médicaments et de Dénomination Commune Internationale**

<b>Nom commercial</b>	<b>Dénomination Commune Internationale</b>
<b>Alimta®</b>	<b>pemetrexed</b>
<b>Gemzar®</b>	<b>gemcitabine</b>
<b>Taxotère®</b>	<b>docetaxel</b>