

LETTRE D'INFORMATION AU PATIENT

Madame, Monsieur,

Le Docteur vous propose de participer à un essai thérapeutique intitulé:

ESSAI DE PHASE III RANDOMISE MULTICENTRIQUE COMPARANT 2 STRATEGIES CHEZ DES PATIENTS AYANT UN CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES, NON EPIDERMOÏDE AVEC METASTASES CEREBRALES ASYMPTOMATIQUES: UNE RADIOTHERAPIE CEREBRALE INITIALE SYSTEMATIQUE SUIVIE D'UNE CHIMIOOTHERAPIE ET UNE CHIMIOOTHERAPIE INITIALE ASSOCIEE A UNE RADIOTHERAPIE CEREBRALE UNIQUEMENT EN CAS DE PROGRESSION CEREBRALE

Cette lettre d'information a pour but de vous expliquer exactement ce que cette étude implique afin de vous permettre de décider si vous voulez y participer.

Le Docteur..... discutera avec vous tout point qui ne vous semblerait pas clair et répondra à vos questions. N'hésitez pas à l'interroger afin d'obtenir plus de détails.

INFORMATIONS GENERALES

Objectif général de cette étude

L'objectif de cette étude est de déterminer la place de la radiothérapie cérébrale dans le traitement de votre maladie.

Contexte

Vous êtes atteint d'un cancer bronchique (cancer du poumon) compliqué de métastases cérébrales. Dans ce cas, le traitement standard repose sur une chimiothérapie et une radiothérapie cérébrale. Il a été prouvé que ce traitement pouvait entraîner des rémissions et améliorer les symptômes liés à la maladie.

Il n'y a pas de certitude sur la place exacte de la radiothérapie cérébrale dans le programme thérapeutique : doit-elle être effectuée chez tous les patients, ou uniquement chez ceux présentant une aggravation des lésions cérébrales malgré la chimiothérapie ? Vous êtes donc invité à participer à une étude de recherche clinique portant sur la place de la radiothérapie cérébrale dans la prise en charge des métastases cérébrales des cancers du poumon. La question posée est de savoir s'il faut utiliser la radiothérapie cérébrale d'emblée ou la réserver aux situations d'échec de la chimiothérapie.

L'une ou l'autre de ces deux stratégies (avec radiothérapie cérébrale systématique ou avec radiothérapie cérébrale uniquement en cas d'aggravation cérébrale sous chimiothérapie) vous sera attribuée de façon aléatoire par l'intermédiaire d'un tirage au sort. L'ensemble des produits de chimiothérapie utilisés dans cette étude (cisplatine ou carboplatine, alimta, avastin) sont des produits habituellement utilisés dans cette maladie et dans le cadre de leur autorisation de mise sur le marché (AMM).

En effet, actuellement la chimiothérapie « standard » des cancers bronchiques non à petites cellules non épidermoïdes comporte 4 cycles d'induction par une association de sel de platine (cisplatine ou carboplatine) et Alimta, éventuellement associé à un traitement ciblé anti-angiogénique (Avastin), puis si la maladie est contrôlée poursuite du traitement par une chimiothérapie de maintenance par Alimta éventuellement associé à Avastin.

Par ailleurs, des études publiées ont rapporté une bonne efficacité de l'association sel de platine-alimta chez les patients présentant des métastases cérébrales.

Il est prévu que 210 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, de certains centres de recherche et de lutte contre le cancer

(CRLCC) ou de l'AP/HP.

Description des traitements et des effets secondaires possibles

❖ La chimiothérapie : cisplatine (ou si contre-indication carboplatine) plus pemetrexed (Alimta) :

Le traitement par l'association Cisplatine (ou si contre-indication carboplatine)-pemetrexed (Alimta) nécessite une hospitalisation d'une à deux journées (en cas d'utilisation du cisplatine) ou d'une demi-journée (en cas d'utilisation du carboplatine) 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 signalés des réactions allergiques, des anomalies du rythme cardiaque, et des œdèmes. Le pemetrexed (Alimta), 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.

❖ Le traitement anti-angiogénique : le bévacizumab (Avastin) :

L'Avastin, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (en l'absence de contre-indications).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant l'Avastin sont : hypertension artérielle, fatigue ou asthénie, diarrhée, douleur abdominale, protéinurie, retard de cicatrisation.

Les effets indésirables plus rares mais plus graves sont les perforations gastro-intestinales, les hémorragies (en particulier pulmonaires), les thromboembolies artérielles ou veineuses.

❖ La radiothérapie cérébrale

C'est un traitement qui utilise des rayonnements. En fonction du nombre de lésions cérébrales, la radiothérapie peut concerner tout le cerveau ou être focalisée sur chaque lésion.

• *Pour la radiothérapie de tout le cerveau :*

Chaque séance dure environ 15 minutes, dont quelques minutes seulement d'irradiation à proprement parler. Le traitement comporte 10 séances étalées sur 2 semaines (10 jours consécutifs sauf samedi-dimanche).

Les effets secondaires possibles sont une asthénie, renforcée notamment par les allers-retours quotidiens, une perte des cheveux, souvent transitoire, des céphalées, nausées, vomissements. Plus rarement des troubles de la mémoire peuvent apparaître plusieurs

années plus tard.

- **Pour la radiothérapie focalisée (dite en « condition stéréotaxique »)**

Le traitement comporte de 1 à 5 séances **par lésion traitée**. Les séances durent plus longtemps (30 à 60 minutes).

Les effets indésirables comportent essentiellement une fatigue pendant les jours de radiothérapie ou dans le mois qui suit. Il peut y avoir des céphalées et/ou des nausées, vomissements. Plus rarement dans les mois qui suivent le traitement, une radionécrose (inflammation locale qui peut mimer une récurrence).

Il n'y a pas de chute de cheveux ni de troubles de mémoire.

Description du questionnaire EURQOL (EQ) – 5D et test MOCA

Selon le même timing que les évaluations radiologiques, il vous sera demandé de compléter :

- Un questionnaire EUROQOL(EQ)-5D pour l'évaluation de votre qualité de vie
- Un test MOCA pour l'évaluation de plusieurs domaines cognitif (capacité visuospatiale, mémoire, attention, langage, orientation, abstraction, dénomination)

DEROULEMENT DE L'ETUDE

L'étude se compose d'une période d'évaluation avant le début du traitement (4 semaines) puis d'une période de traitement et de suivi.

1. Période d'évaluation avant le début du traitement

Cette période permet de déterminer si vous présentez les caractéristiques nécessaires pour participer à cette étude.

Au cours des 4 semaines précédant le début du traitement, vous serez vu en consultation par votre médecin qui évaluera soigneusement votre maladie et votre état de santé, vous interrogera aussi sur vos antécédents familiaux et d'éventuelles pathologies concomitantes ainsi que sur la prise éventuelle de médicaments. Il vous fera réaliser les examens suivants : un examen clinique, une prise de sang et les examens radiologiques nécessaires à l'évaluation de votre maladie (IRM cérébrale et scanner du corps entier) ainsi que le remplissage du questionnaire de qualité de vie EUROQOL (EQ)-5D et le test MOCA.

Tous ces examens sont des examens habituels en dehors de tout contexte de recherche et auront lieu à l'occasion de différentes consultations. Au cours de cette période vous signerez, si vous souhaitez participer à la recherche, votre consentement de participation.

2. Période de traitement

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous serez affecté, après tirage au sort, soit dans le groupe A, soit dans le groupe B et démarrerez alors la période de traitement :

Dans le groupe A, vous aurez une radiothérapie cérébrale initiale, suivie une semaine plus tard de 4 cures de chimiothérapie d'induction (sel de platine-pemetrexed plus ou moins bévacizumab) puis si la maladie est contrôlée d'une chimiothérapie de maintenance

Dans le groupe B, vous recevrez d'emblée 4 cures de chimiothérapie d'induction (sel de platine-pemetrexed plus ou moins bévacizumab) puis si la maladie est contrôlée d'une chimiothérapie de maintenance.

Que vous soyez dans le bras A ou le bras B, le suivi sera identique à J28 puis toutes les 6 semaines avec:

- ↳ Une évaluation radiologique (scanner thoracoabdominal et IRM cérébrale)

- ↳ Le remplissage du questionnaire de qualité de vie EUROQOL (EQ)-5D et du test MOCA. (Voir annexe jointe).

Si lors d'une évaluation la maladie s'aggrave de façon significative, votre médecin proposera un changement de traitement (radiothérapie cérébrale s'il y a une aggravation cérébrale, traitement systémique de 2^{ème} ligne).

3. Période de suivi

Après le changement de traitement vous serez régulièrement suivi et votre médecin vous proposera un traitement le mieux adapté à votre situation. Il recueillera les événements indésirables qui auraient pu survenir, les traitements reçus pour ces événements ainsi que les nouveaux traitements prescrits.

PARTICIPATION

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser d'y participer. Vous êtes également libre d'arrêter le traitement à tout moment en cours d'étude sans aucun préjudice pour vous. Votre décision n'affectera en aucune façon votre prise en charge ultérieure par votre médecin.

Si vous ne vous présentez pas aux examens médicaux prévus ou si vous ne respectez pas les exigences du protocole ou les instructions de votre médecin, ce dernier pourra décider d'interrompre votre participation à l'étude.

Vous avez, bien entendu, la possibilité de réfléchir avant de prendre votre décision de participer ou de refuser sans que cela ne modifie en quoi que ce soit votre relation avec l'équipe médicale.

Vous serez informés en cours et à la fin de l'étude des résultats globaux de la recherche. Dans cette étude, des données nominatives seront enregistrées et transmises au promoteur de la recherche (Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil) ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France. Ces données (démographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et relatives à vos habitudes de vie) seront analysées par des moyens informatiques, respectant le secret statistique et médical. L'analyse statistique de vos données permettra de connaître l'efficacité de la chimiothérapie et la survenue d'effets secondaires. La mise en évidence de relation(s) éventuelle(s) repose sur des méthodes statistiques appropriées.

ASPECTS LEGAUX

Les données nominatives vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche (Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil) ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte en France. Elles seront identifiées par un numéro d'inclusion dans le protocole, vos initiales ou les trois premières lettres de votre nom. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification sur vos données enregistrées et vous pourrez exercer ce droit auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît votre identité. 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.

Conformément à la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, le Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil vous tiendra informé des résultats globaux de cette Recherche à la fin de l'étude.

Si vous acceptez de participer à cette étude, nous vous demandons de bien lire attentivement le formulaire de consentement joint et de le signer.

Dr Tel

(En cas d'indisponibilité, vous pouvez contacter l'investigateur coordinateur, le Dr MONNET, au 01 57 02 20 85). Vous pouvez interrompre à tout moment votre participation à l'étude sans que cela ne porte atteinte à la qualité des soins qui vous sont prodigués, ni à votre relation avec votre médecin. Votre signature ne constitue pas un engagement de votre part, elle sert uniquement à prouver que vous avez été bien informé sur l'étude.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France V en date du 04/06/2013 et l'autorisation de l'autorité compétente (ANSM) le 10/07/2013.

ANNEXE : Tableau récapitulatif des examens

	Bilan Initial	Phase d'induction Cycles 1 à 4				Pendant la phase de maintenance				Bras B: 4 semaines après RT si progression
		Avant chaque cycle*	J8	J15	Entre J21 et J28	Toutes les 6 semaines	Avant chaque cycle*	J8	J15	
Evaluation clinique	Dans les 48h avant début du traitement									
Consentement signé	x									
Examen clinique	x	x					x			
Questionnaires EUROQOL 5D + MOKA	x	x			x	x	x			x
Evaluation de la toxicité		x					x			
Biologie	Dans les 7j avant début du traitement									
NFS Plaquettes	x	x	x			x	x	x		
Biochimie	x	x	x			x	x	x		
Protéinurie	x	x				x	x			
Examen para-clinique	Dans les 28j avant début du traitement									
Radiographie thoracique de face	x	x					x			
TDM thoracique	x				x	x				x
TDM abdominal						x				x
IRM cérébral	x				x	x				x
TEP ou RX standard ou IRM ou SCAN et/ou Scintigraphie osseuse (si douleurs évocatrice de métastase osseuses)	x									
Fibroskopie bronchique (avec biopsie si lésions accessible) ou Biopsie per-cutanée ou chirurgicale (si lésions non accessibles)	x									
ECG	x									
Echographie cardiaque (si ATCD de cardiopathie)	x									

* Chaque cycle a lieu toutes les 3 semaines