



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

# METAL 2

## Essai GFPC 02-2013

### Promoteur

Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil  
40, avenue de Verdun  
94010 Créteil cedex.

### Investigateur Coordonnateur

Dr Isabelle MONNET, pneumologie CHI Créteil. Tel : 01 57 02 20 85. Fax : 01 57 02 20 89

### Responsable scientifique

Pr Christos CHOUAID, pneumologie CHI Créteil. Tel : 01 57 02 20 57

### ARC Coordonnateur CHIC

Mabel GABA  
Centre de Recherche Clinique  
CHI Créteil  
Tel : 01 57 02 24 38

### ARC Coordonnateur GFPC

Véronique BLANC, Groupe Français de Pneumo-Cancérologie. Tel : 09 71 37 69 19

### Analyses statistiques

Dr Sylvie CHABAUD, UBET, Centre Léon BERARD, LYON

### Investigateurs

Les investigateurs de cette étude sont des membres du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC). (Liste et coordonnées en annexe).

**ESSAI DE PHASE III RANDOMISE MULTICENTRIQUE  
 COMPARANT 2 STRATEGIES CHEZ DES PATIENTS AYANT UN  
 CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES (CBNPC) NON  
 EPIDERMOIDE 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**

Essai n°RB : 2013-A00657-38

Version N°3.0 du 15/10/2015

<p><b><u>L'investigateur coordonateur :</u></b></p> <p>Docteur Isabelle MONNET                  Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil                  40 avenue de Verdun                  94010 Créteil</p>	<p>Date :.....</p> <p>Signature :</p>
<p><b><u>Le promoteur :</u></b></p> <p>Mr Stéphane PARDOUX                  Directeur Général                  Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil                  40 avenue de Verdun                  94010 Créteil</p>	<p>Date :.....</p> <p>Signature :</p>
<p><b><u>L'investigateur Principal :</u></b></p>	<p>Date :.....</p> <p>Signature :</p>

## TABLE DES MATIERES

<b>1 - INTRODUCTION ET JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE</b> .....	13
<b>2 - DONNEES DE LA LITTERATURE ET PRE-REQUIS</b> .....	13
<b>3 - OBJECTIFS DE LA RECHERCHE</b> .....	14
3.1 - HYPOTHESE TESTEE .....	15
3.2 - OBJECTIF PRINCIPAL .....	15
3.3 - OBJECTIFS SECONDAIRES : COMPARAISON DES CRITERES SUIVANTS .....	15
<b>4 - PLAN EXPERIMENTAL</b> .....	15
4.1 - CHOIX DU PLAN EXPERIMENTAL ET JUSTIFICATION .....	15
4.2 - MODE DE RECRUTEMENT .....	16
4.3 - CRITERES D'INCLUSION .....	16
4.4 - CRITERES DE NON INCLUSION.....	16
4.5 - TAILLE DE L'ECHANTILLON ET JUSTIFICATION .....	18
4.6 - DUREE DE PARTICIPATION DU PATIENT .....	18
<b>5 - SCHEMA ET CONDUITE DE LA RECHERCHE</b> .....	18
5.1- SCHEMA .....	21
5.2 - CHRONOLOGIE ET CONTENU DES VISITES .....	22
5.3 - TRAITEMENT .....	25
<b>5.3.1 SEL DE PLATINE</b> .....	25
<b>5.3.2 PEMETREXED</b> .....	25
<b>5.3.3 BEVACIZUMAB</b> .....	26
<b>5.3.4 RADIOTHERAPIE</b> .....	26
5.4 - TRAITEMENTS CONCOMITANTS .....	27
5.5 - RECOURS A LA LEUCOVORINE.....	28
5.6 - SURVEILLANCE ET MODIFICATIONS DE DOSES.....	28
5.7 - EXAMENS ET PRELEVEMENT.....	32
5.8 - TRAITEMENT APRES PROGRESSION.....	32
5.9 - LIEU DE REALISATION DES EXAMENS, DES PRELEVEMENTS ET DES DOSAGES .....	32
<b>6 - DUREE TOTALE PREVISIONNELLE DE LA RECHERCHE</b> .....	32
<b>7 - MEDICAMENTS</b> .....	33
7.1 - CISPLATINE (EX EBEWE) : .....	33
7.2 - CARBOPLATINE : .....	33
7.3 - PEMETREXED (ALIMTA®) (LILLY) : .....	34
7.4 - BEVACIZUMAB (AVASTIN, ROCHE) : .....	34
<b>8 - CRITERES D'EVALUATION : VARIABLES MESUREES ET METHODOLOGIE</b> .....	34
8.1 - REPONSE AU TRAITEMENT .....	34
8.2 - TOLERANCE AUX DIFFERENTS TRAITEMENTS.....	34
8.3 - SURVIE.....	35
<b>9 - GESTION DES DONNEES ET STATISTIQUES</b> .....	35
9.1 - SAISIE DES DONNEES.....	35
9.2 - TAILLE DE L'ECHANTILLON.....	35
9.3 - RESUME DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS .....	35
9.4 - INCLUSION DES PATIENTS .....	36
9.5 - DESCRIPTION DE LA METHODOLOGIE STATISTIQUE .....	36
<b>9.5.1 NOMBRE DE PATIENTS</b> .....	36
<b>9.5.2 POPULATIONS D'ANALYSE</b> .....	36
<b>9.5.3 ANALYSES INTERMEDIARES</b> .....	36
<b>9.5.4 ANALYSE DES DONNEES DE L'ETUDE</b> .....	37
<b>10 - EVENEMENTS INDESIRABLES</b> .....	38
10.1 - DEFINITIONS .....	38
10.2 - CRITERE D'INTENSITE .....	39
10.3 - CRITERE D'IMPUTABILITE .....	39
10.4 - RECUEIL DES EVENEMENTS INDESIRABLES .....	39
10.5 - CONDUITE A TENIR EN CAS D'EVENEMENT GRAVE .....	40
10.6 - DECLARATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES .....	40

<b>11 - ASPECTS LEGAUX ET ETHIQUES</b> .....	41
11.1 - JUSTIFICATION BENEFICE / RISQUE.....	41
11.2 - FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT (ANNEXE 3).....	41
11.3 – COMITE SCIENTIFIQUE.....	41
11.4 - COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT .....	42
11.5 - OBLIGATIONS DU PROMOTEUR.....	42
11.6 - OBLIGATIONS DE L'INVESTIGATEUR .....	42
11.7 - OBLIGATIONS DE L'INVESTIGATEUR-COORDONNATEUR.....	43
11.8 - MONITORING .....	43
11.9 - RAPPORT FINAL ET PUBLICATIONS.....	44
11.10 - PROCEDURES D'AMENDEMENT ET D'AVENANT .....	44
11.11 - ASSURANCE DE QUALITE .....	44
11.12 - COMITE D'EVALUATION .....	45
11.13 - CALENDRIER .....	45
11.14 - ARRET PREMATURE DE L'ETUDE .....	45
<b>12 - REFERENCES</b> .....	45
ANNEXE 1: LISTE DES CENTRES PARTICIPANTS.....	48
ANNEXE 2: FORMULAIRE EIG.....	49
ANNEXE 3: FORMULAIRE INFORMATION ET CONSENTEMENT.....	52
ANNEXE 4: DECLARATION HELSINKI.....	57
ANNEXE 6: EVALUATION DE LA TOXICITE CHRONIQUE DE LA RADIOTHERAPIE (CRITERES RTOG-EORTC).....	63
ANNEXE 7: COTATION DES EFFETS SECONDAIRES SELON L'ECHELLE NCI-CTC VERSION 3.0 .....	64
ANNEXE 8: CLASSIFICATION TNM DU CANCER BRONCHIQUE.....	72
ANNEXE 9: EVALUATION DE LA PERFORMANCE, STATUS SELON LES CRITERES DE L'ECOG.....	74
ANNEXE 10: CLASSIFICATION FONCTIONNELLE SELON LE STATUT NEUROLOGIQUE.....	75
ANNEXE 11: EVALUATION DE LA REPONSE TUMORALE SELON LES CRITERES RECIST 1.1.....	76
ANNEXE 12: QUESTIONNAIRE EUROQOL (EQ)-5D + MOCA.....	79

<b>GFPC 02-13 (METAL 2) – SYNOPSIS</b>	
<b>1. Titre</b>	Essai de phase III randomisé multicentrique comparant 2 stratégies chez des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde avec métastases cérébrales asymptomatiques: une radiothérapie cérébrale initiale systématique suivie d'une chimiothérapie et une chimiothérapie initiale associée à une radiothérapie cérébrale uniquement en cas de progression cérébrale
<b>2. Promoteur</b>	Centre hospitalier Intercommunal de Créteil
<b>3. Centres participants</b>	Investigateurs du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) (soit 40 à 45 centres)
<b>4. Investigateur coordonnateur</b>	Dr Isabelle Monnet, CHI Créteil
<b>5. Méthodologie</b>	Etude de phase III randomisée, multicentrique, contrôlée, ouverte.
<b>6. Durée de l'étude</b>	- Durée d'inclusion : 4 ans - Durée totale de l'étude 4.5 ans (6 mois de suivi pour le dernier patient inclus) - Début prévu des inclusions : Troisième trimestre 2013
<b>7. Rationnel</b>	<p>Les patients porteurs de CBNPC présentent fréquemment des localisations secondaires cérébrales : 10% au moment du diagnostic initial et 40% au cours de l'évolution (1).</p> <p>Dans la majorité des cas, le traitement local (chirurgie, radiothérapie en condition stéréotaxique) n'est pas indiqué du fait de la situation anatomique ou de la multiplicité des localisations cérébrales, de l'absence de contrôle de la tumeur primitive, le plus souvent inextirpable chirurgicalement, ou de l'existence de métastases extra-cérébrales. Les métastases cérébrales sont alors la cause du décès dans 30 à 50% des cas. Dans cette situation, la prise en charge habituelle des patients repose sur des soins de support (traitement anti-oedémateux par corticoïdes, traitement anti-convulsivant en cas de crise convulsive, traitement antalgique) et sur la radiothérapie qui peut être pan-cérébrale (30 Gray en 10 fractions) en cas de métastases multiples ou stéréotaxique (18 à 35 Gy en 1 à 5 fractions en fonction de la taille des lésions) si le nombre de métastase est <u>inférieur ou égal à 5</u> (2) et sur la radiothérapie pan-cérébrale (30 grays en 10 fractions sur tout l'encéphale), considérée comme le standard de traitement (2).</p> <p>Longtemps discuté, le rôle de la chimiothérapie systémique chez les patients en bon état général est maintenant admis (3). Une étude de phase II (GFPC 07-01) vient de rapporter l'efficacité de l'association cisplatine-pemetrexed dans cette situation, avec un taux de réponse globale et cérébrale de 38% et 43% dans les formes non épidermoïdes (4). L'association carboplatine-pemetrexed a également donné des résultats intéressants (5). Très récemment l'essai BRAIN a montré l'efficacité et la bonne tolérance d'une chimiothérapie associée au bevacizumab en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne en cas de CBNPC avec métastases cérébrales asymptomatiques (6).</p> <p>Par ailleurs, plusieurs études ont montré un intérêt en terme de survie sans progression et/ou de survie globale, à poursuivre un traitement de maintenance (soit de continuation soit switch maintenance) chez les patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules de stade IV non</p>

	<p>progressif après une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne à base de sel de platine (7, 8, 9). Enfin l'association à la chimiothérapie d'induction d'un traitement antiangiogénique par bévacicumab a amélioré les résultats en terme de survie (10,11) ; en cas d'absence de progression au terme du traitement d'induction le bévacicumab est alors poursuivi en maintenance, éventuellement en association avec le pemetrexed en cas d'induction par cisplatine-pemetrexed (12). Le profil de toxicité du bévacicumab permet maintenant de traiter les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques (13).</p> <p>Chez les patients traités par chimiothérapie initiale, le rôle et le timing de la radiothérapie cérébrale ne sont pas clairement établis. Cet essai a pour but de déterminer si la radiothérapie cérébrale doit être effectuée systématiquement chez tous les patients ou uniquement chez ceux présentant une progression cérébrale clinique ou radiologique. Il comparera donc un bras « standard » (radiothérapie cérébrale première et systématique) et un bras « expérimental » (radiothérapie cérébrale uniquement en cas de progression cérébrale ». La chimiothérapie comportera un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) plus pemetrexed avec ou sans bevacizumab en première ligne puis pemetrexed avec ou sans bevacizumab en maintenance.</p>
<p><b>8. Objectifs</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Principal</b> : déterminer s'il existe une différence en terme de survie sans progression entre une stratégie thérapeutique comportant radiothérapie cérébrale initiale systématique suivie d'une chimiothérapie par cis-platine/alimta et une stratégie comportant une chimiothérapie initiale par cis-platine/alimta avec radiothérapie cérébrale uniquement en cas de progression cérébrale chez des patients ayant un CBNPC avec métastases cérébrales asymptomatiques.</li> <li>• <b>Secondaires</b> : comparaison entre les 2 bras des critères suivants: survie globale, survie sans symptôme neurologique, survie sans progression cérébrale, taux de contrôle de la maladie (réponse + stabilité), tolérance du traitement, qualité de vie, nombre de patients nécessitant une irradiation cérébrale, cause du décès (progression cérébrale ou extra cérébrale)</li> </ul>
<p><b>9. Méthodes</b></p>	<p>Essai de phase III multicentrique, ouverte. La randomisation des patients utilisera un rapport de randomisation équilibré de 1:1 et sera centralisée. Il sera effectué une stratification par PS, par statut de la tumeur primitive (contrôlée vs non contrôlée), par présence de métastases extra-cérébrales (oui vs non) et par éligibilité pour le bévacicumab (oui vs non).</p>
<p><b>10. Critères d'Inclusion</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patients avec un cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde prouvé histologiquement ou cytologiquement, non muté EGFR (ou recherche de mutation non réalisable)</li> <li>2. Patients avec métastase(s) cérébrale(s) sans indication neurochirurgicale.</li> <li>3. Patients asymptomatiques d'emblée ou avec traitement corticoïdes ou anticonvulsivant à doses stabilisées.</li> <li>4. Au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST.</li> <li>5. ECOG Performance Status &lt; 2.</li> <li>6. Pas de chimiothérapie préalable pour ce cancer sauf chimiothérapie adjuvante datant de plus de 18 mois.</li> <li>7. Une chirurgie préalable est autorisée en cas de rechute ou progression documentée.</li> <li>8. Fonctions biologiques adéquates : hématologique (PNN <math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math>, plaquettes <math>\geq 100 \times 10^9/L</math>, et hémoglobine <math>\geq 9</math> g/dL), hépatique (bilirubine <math>\leq 1.5</math> fois la limite supérieure de la normale LSN, phosphatases alcalines, aspartate transaminase (ASAT) et alanine</li> </ol>

	<p>transaminase (ALAT) <math>\leq 3.0 \times \text{LSN}</math> (ou <math>\leq 5 \times \text{LSN}</math> en cas de métastases hépatiques); rénale (clairance de la créatinine (CrCl) <math>\geq 60 \text{ mL/min}</math> par la formule standard de MDRD).</p> <p>9. Contraception  Pour les hommes : Ils doivent être chirurgicalement stériles ou accepter l'utilisation d'un moyen de contraception efficace durant et jusqu'à 6 mois après la période de traitement  Pour les femmes : Contraception effective pour les femmes en âge de procréer pendant et durant les 6 mois après le traitement</p> <p>10. Patients âgés de plus de 18 ans  11. Survie estimée à au moins 12 semaines  12. Consentement signé par le patient.  13. Patient affilié à un régime de sécurité sociale.</p>
<p><b>11. Critères de non inclusion</b></p>	<p>1. Patients porteurs d'une lésion cérébrale éligible pour un traitement curatif neurochirurgical</p> <p>2. Métastase(s) cérébrale(s) symptomatique(s) malgré traitement symptomatique</p> <p>3. Carcinome épidermoïde</p> <p>4. Le bevacizumab est par ailleurs contre-indiqué dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Traitement par antiagrégants plaquettaires (Aspirine <math>\geq 325 \text{ mg/j}</math>, clopidrogel, ticlopidine, dipyridamole), par anti-vitamine K à dose curative, traitement antithrombotique à dose efficace (l'usage des anticoagulants à titre préventif n'est pas un critère d'exclusion) ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens</li> <li>b. HTA non contrôlée par un traitement oral (TA <math>&gt; 155/100 \text{ mmHg}</math>)</li> <li>c. Protéinurie <math>\geq ++</math> (Les patients avec protéinurie <math>&gt; ++</math>, et dont le dosage de la protéinurie des 24 h est <math>&lt; 1 \text{ g/24h}</math>, sont éligibles)</li> <li>d. Hémoptysie (définie par la présence de plus d'une cuillère à café de sang) datant de moins de 3 mois</li> <li>e. Tumeur envahissant les gros vaisseaux sur le scanner (artère pulmonaire, veine cave supérieure);</li> <li>f. Toute hémorragie extériorisée de volume supérieur à une cuillère à soupe</li> <li>g. Coagulopathie héréditaire</li> <li>h. Antécédents d'infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois, de cardiopathie ischémique non contrôlée (angor instable), d'insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA <math>\geq 2</math>, d'arythmie cardiaque grave nécessitant un traitement médical. Une fibrillation auriculaire régulière, ralentie, contrôlée sous traitement ne constitue pas une contre-indication en soi, si elle ne nécessite pas d'anticoagulation à dose anticoagulante (avis cardiologique)</li> <li>i. Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire datant de moins de 12 mois</li> <li>j. Présence d'un ulcère gastro-duodéal non cicatrisé</li> <li>k. Antécédents de fistule abdominale, perforation gastro-intestinale ou abcès intra-abdominal datant de moins de 6 mois</li> <li>l. Présence d'une fracture osseuse</li> <li>m. Intervention chirurgicale majeure datant de moins de 28 jours ou absence de cicatrisation complète de la plaie, intervention chirurgicale prévue. La pose d'un dispositif veineux central implantable (DVCi) sous anesthésie locale est autorisée, un délai de deux jours devant cependant être respecté avant une cure de chimiothérapie.</li> </ul> <p>5. Antécédent de radiothérapie pancrébrale.</p> <p>6. Incapacité à prendre la supplémentation vitaminique par acide folique ou vitamine B12, ou la prémédication par dexaméthasone (ou autre</p>

	<p>corticoïde équivalent), ou toute incapacité à se conformer aux procédures de l'étude.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Antécédent de cancer, à l'exception des cancers du col utérin in situ, cancer cutané autre que mélanome, cancer de prostate de bas grade (score de Gleason &lt; 6) traité de manière adéquate, sauf si ce cancer a été diagnostiqué et traité depuis plus de 5 ans sans signe de récurrence.</li> <li>8. Patients présentant une pathologie systémique qui de l'avis de l'investigateur compromet sa participation à l'étude pour des raisons de tolérance du traitement ou de compliance.</li> <li>9. Patients incapables de stopper leur traitement par aspirine lorsque la dose est &gt; 1300mg/j, ou leur traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien deux jours avant, le jour et deux jours après l'administration de pemetrexed (Alimta®).</li> <li>10. Patients présentant un 3ème secteur (épanchement pleural, ascite) détectable cliniquement et non contrôlable par des mesures simples de type ponction évacuatrice ou autre traitement avant l'inclusion dans l'étude.</li> <li>11. Patients présentant une neuropathie de grade <math>\geq 2</math> selon les critères CTC v3.0.</li> <li>12. Patients dont la compliance prévisible ou l'éloignement géographique rend le suivi difficile.</li> <li>13. Femme enceinte ou allaitante.</li> <li>14. Perte de poids significative (<math>\geq 10\%</math>) pendant les 6 semaines précédant l'inclusion dans l'étude.</li> <li>15. Vaccination contre la fièvre jaune dans les 30 jours précédant l'inclusion dans l'étude.</li> <li>16. Contre indication à la prise de corticoïdes</li> <li>17. Personnes privées de liberté à la suite d'une décision judiciaire ou administrative</li> <li>18. Participation concomitante à un autre essai</li> </ol>
<p><b>12. Traitements</b></p>	<p><b><u>BRAS A :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Radiothérapie cérébrale (encéphale in toto, 30 gy 10 séances et 12j) immédiatement après la randomisation avant C1. Si le nombre des métastases cérébrales est inférieur ou égal à 5 et leur taille inférieure ou égale à 5 cms, une radiothérapie cérébrale en conditions stéréotaxique pourra être proposée. Le délai recommandé entre la randomisation et C1 devra être de l'ordre de 4 semaines.</li> <li>➤ Chimiothérapie par cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> IV (avec hydratation adéquate) à J1 et pemetrexed (Alimta®) 500mg/m<sup>2</sup> IV (perfusion de 10 min, précédé de la prémédication habituelle par acide folique, vitamine B12 et corticoïdes) avec ou sans bevacizumab 7,5 mg/kg à J1 toutes les 3 semaines. En cas de contre-indication au cisplatine (par exemple : œdème cérébral, diminution de la FEVG, surdité), le cisplatine pourra être remplacé par le carboplatine (AUC 5) <u>En cas d'éligibilité au bevacizumab, celui-ci ne sera débuté qu'à C2.</u></li> </ul> <p><b><u>BRAS B :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Chimiothérapie par cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> IV (avec hydratation adéquate) à J1 et pemetrexed (Alimta®) 500mg/m<sup>2</sup> IV (perfusion de 10 min, précédé de la prémédication habituelle par acide folique, vitamine B12 et corticoïdes) avec ou sans bevacizumab 7,5 mg/kg à J1 toutes les 3 semaines. En cas de contre-indication au cisplatine (par exemple :</li> </ul>



	<p>œdème cérébral, diminution de la FEVG, surdité), le carboplatine (AUC 5) pourra être utilisé.</p> <p>➔ Radiothérapie cérébrale (encéphale in toto, 30 gy 10 séances et 12 j ou éventuellement en conditions stéréotaxique si le nombre des métastases cérébrales est inférieur ou égal à 5 et leur taille inférieure ou égale à 5 cm) proposée uniquement en cas de progression cérébrale clinique ou radiologique. Un délai de 3 semaines sera respecté si possible entre la radiothérapie et la chimiothérapie.</p> <p>Si la maladie est contrôlée (réponse + stabilité) après 4 cycles de chimiothérapie d'induction et si l'état du patient le permet, une chimiothérapie de maintenance par pemetrexed (500mg/m<sup>2</sup> IV en perfusion de 10 min tous les 21 jours) avec bevacizumab 7,5 mg/kg chez les patients recevant cette drogue depuis le départ, sera poursuivie dans les 2 bras jusqu'à progression.</p> <p>En cas de progression de la maladie, pour les patients éligibles à une seconde ligne, le traitement sera laissé au libre choix de l'investigateur.</p>
<p><b>13. Bilan initial et évaluation</b></p>	<p><b>Bilan à l'inclusion (EVA 1) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen clinique</li> <li>- Biologie : NFP, ionogramme sanguin, créatininémie avec calcul de la clearance de la créatinine (selon MDRD), TGO, TGP, bilirubine (réalisé dans les 8 jours précédant le début du traitement)</li> <li>- Protéinurie par bandelette</li> </ul> <p>Imagerie (réalisée dans les 28 jours précédant le début du traitement): cliché thoracique, scanner thoracique et scanner abdominal, IRM cérébrale. En cas de douleurs évocatrices de métastases osseuses, TEP scanner ou si impossible scintigraphie osseuse, une imagerie par RX standard, IRM ou scanner pourra être réalisée.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibroscopie bronchique avec biopsies bronchiques en cas de lésion accessible.</li> <li>- Biopsie percutanée ou chirurgicale d'un site de la maladie en cas d'absence de lésion accessible par endoscopie.</li> <li>- Une recherche de mutations d'EGFR, KRas et réarrangement ALK sera effectuée chaque fois que possible</li> <li>- ECG, échographie cardiaque si antécédents de cardiopathie.</li> </ul> <p><b>Evaluation au cours du traitement:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>EVA 2 précoce</b> à J21 à 28 = répétition des examens permettant l'évaluation des lésions mesurables.</li> <li>• <b>EVA 3 et suivantes: toutes les 6 semaines</b> répétition des examens permettant l'évaluation des lésions mesurables.</li> </ul> <p><b>Pour les patients ayant eu de la radiothérapie cérébrale en raison d'une progression (bras B) une évaluation identique sera effectuée 4 semaines après l'irradiation.</b></p>
<p><b>14. Critères de jugement</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Objectif principal:</b> survie sans progression</li> <li>- <b>Objectifs secondaires:</b> survie globale, survie sans symptôme neurologique, survie sans progression cérébrale, taux de réponse globale et cérébrale, nombre de patients dont l'état a nécessité une radiothérapie cérébrale, cause exacte du décès (progression cérébrale ou extra-cérébrale), tolérance du traitement, qualité de vie (globale et neurologique).</li> </ul> <p><b>Critères d'évaluation:</b> Réponse: critères RECIST 1.1 Tolérance : échelle des toxicités NCI-CTCAE v3.0</p>

	Qualité de vie: EUROQOL 5D + MOCA																			
<p><b>15. Surveillance et adaptation de doses</b></p>	<p><b>Surveillance :</b>                  Avant chaque administration de chimiothérapie une numération-formule sanguine complète avec bilan biochimique (avec mesure de la clairance de la créatinine selon MDRD) sera réalisé, et pour les patients recevant du bévacizumab, un contrôle de la TA et une bandelette urinaire.                  Avant le début de chaque cycle de chimiothérapie, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être supérieur ou égal à 1500 cellules/mm<sup>3</sup> et le nombre de plaquettes supérieur ou égal à 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>. La clairance de la créatinine doit être supérieure ou égale à 60 ml/min (MDRD) pour l'administration du cisplatine, et supérieure ou égale à 45 ml/min pour l'administration du pemetrexed en maintenance.                  Si la clairance de la créatinine est &lt; 45 ml/min le traitement par pemetrexed doit être stoppé et le traitement ultérieur est au choix de l'investigateur. Le taux de bilirubine totale doit être inférieur ou égal à 1,5 fois la limite supérieure de la normale. Les taux de phosphatases alcalines (PA), d'aspartate transaminase (ASAT ou SGOT) et d'alanine transaminase (ALAT ou SGPT) doivent être inférieurs ou égaux à 3 fois la limite supérieure de la normale. Des taux de phosphatases alcalines, d'ASAT et d'ALAT inférieurs ou égaux à 5 fois la limite supérieure de la normale sont acceptables en cas de métastases hépatiques.                  Un bilan biologique de surveillance (numération formule sanguine et plaquettes, créatininémie) sera effectué à J8 et J15.</p> <p><b>Adaptation de doses :</b>  <u>En fonction de la toxicité hématologique :</u>                  Au nadir: PNN &lt; 500 /mm<sup>3</sup> et plaquettes ≥ 50 000 /mm<sup>3</sup>                  75 % de la dose précédente (pemetrexed et cisplatine/carboplatine)                  Au nadir: plaquettes ≤ 50 000 /mm<sup>3</sup> qq soit le taux de PNN                  50 % de la dose précédente (pemetrexed et cisplatine/carboplatine)</p> <p><u>En fonction des toxicités non-hématologiques:</u>                  En cas de toxicité de grade ≥3 (sauf neurotoxicité), le traitement par Alimta® doit être suspendu jusqu'à récupération d'un niveau égal à celui d'avant le début du traitement. Le traitement doit être continué selon les recommandations ci-dessous :</p> <table border="1" data-bbox="544 1391 1522 1700"> <thead> <tr> <th>CTC grade</th> <th>Dose pemetrexed</th> <th>Dose Cisplatine/Carboplatine</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Toxicité Gr3-4 sauf mucite</td> <td>75%</td> <td>75%</td> </tr> <tr> <td>Diarrhée nécessitant une hospitalisation ou diarrhée de Gr3-4</td> <td>75%</td> <td>75%</td> </tr> <tr> <td>Mucite Gr3-4</td> <td>50%</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>En fonction de la toxicité neurologique :</u>                  En cas de neurotoxicité, le traitement doit être continué selon les recommandations ci-dessous. En cas de neurotoxicité de grade 3-4, le traitement doit être définitivement arrêté.</p> <table border="1" data-bbox="544 1935 1522 2038"> <thead> <tr> <th>CTC grade</th> <th>Dose pemetrexed</th> <th>Dose Cisplatine / Carboplatine</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-1</td> <td>100%</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table>		CTC grade	Dose pemetrexed	Dose Cisplatine/Carboplatine	Toxicité Gr3-4 sauf mucite	75%	75%	Diarrhée nécessitant une hospitalisation ou diarrhée de Gr3-4	75%	75%	Mucite Gr3-4	50%	100%	CTC grade	Dose pemetrexed	Dose Cisplatine / Carboplatine	0-1	100%	100%
CTC grade	Dose pemetrexed	Dose Cisplatine/Carboplatine																		
Toxicité Gr3-4 sauf mucite	75%	75%																		
Diarrhée nécessitant une hospitalisation ou diarrhée de Gr3-4	75%	75%																		
Mucite Gr3-4	50%	100%																		
CTC grade	Dose pemetrexed	Dose Cisplatine / Carboplatine																		
0-1	100%	100%																		

	2	100%	50%										
<p>Le traitement par pemetrexed doit être stoppé si le patient présente une toxicité hématologique ou extra-hématologique de Gr3-4 après deux réductions de dose, le cisplatine doit être stoppé immédiatement en cas de toxicité neurologique de Gr 3-4.</p>													
<p><u>En fonction de la clairance à la créatinine :</u></p>													
<p>Avant le début du cycle, pour les patients devant recevoir du cisplatine, la clairance doit être <math>\geq 60</math>ml/min (MDRD). Si la clairance de la créatinine du patient n'est pas <math>\geq 60</math>ml/min le cisplatine peut être remplacé par du carboplatine (AUC 5). Si la clairance de la créatinine est <math>&lt; 45</math> ml/min le traitement par sel de platine et pemetrexed doit être stoppé et le traitement ultérieur est au choix de l'investigateur</p>													
<p><u>Pour le bévacizumab</u></p>													
<p>Les doses ne doivent pas être réduites, le bévacizumab doit être reporté si la chimiothérapie est reportée.</p>													
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HTA</li> </ul>													
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="531 705 751 739">Grade NCI</th> <th data-bbox="751 705 1544 739">Traitement</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="531 739 751 772">Grade 1</td> <td data-bbox="751 739 1544 772">Poursuite bévacizumab</td> </tr> <tr> <td data-bbox="531 772 751 853">Grade 2</td> <td data-bbox="751 772 1544 853">Débuter un traitement anti-hypertenseur et continuer si TA <math>&lt; 150/100</math></td> </tr> <tr> <td data-bbox="531 853 751 934">Grade 3</td> <td data-bbox="751 853 1544 934">Suspendre le bévacizumab si HTA persistante ou symptomatique, arrêt définitif si HTA non contrôlée</td> </tr> <tr> <td data-bbox="531 934 751 976">Grade 4</td> <td data-bbox="751 934 1544 976">arrêt définitif du bévacizumab</td> </tr> </tbody> </table>				Grade NCI	Traitement	Grade 1	Poursuite bévacizumab	Grade 2	Débuter un traitement anti-hypertenseur et continuer si TA $< 150/100$	Grade 3	Suspendre le bévacizumab si HTA persistante ou symptomatique, arrêt définitif si HTA non contrôlée	Grade 4	arrêt définitif du bévacizumab
Grade NCI	Traitement												
Grade 1	Poursuite bévacizumab												
Grade 2	Débuter un traitement anti-hypertenseur et continuer si TA $< 150/100$												
Grade 3	Suspendre le bévacizumab si HTA persistante ou symptomatique, arrêt définitif si HTA non contrôlée												
Grade 4	arrêt définitif du bévacizumab												
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Protéinurie</li> </ul>													
<p>1<sup>ère</sup> survenue : si bandelette <math>&gt; 2+</math>, contrôler la protéinurie des 24H. Si elle est <math>&lt; 2g</math>, administration du bévacizumab, sinon suspendre le bévacizumab jusqu'à ce que la protéinurie soit <math>&lt; 2g</math>.</p>													
<p>Survenues suivantes : si bandelette <math>&gt; 3+</math>, contrôler la protéinurie des 24H. Si elle est <math>&lt; 2g</math>, administration du bévacizumab, sinon suspendre le bévacizumab jusqu'à ce que la protéinurie soit <math>&lt; 2g</math>.</p>													
<p>En cas de syndrome néphrotique arrêt définitif du bévacizumab.</p>													
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Thrombose, embolie</li> </ul>													
<p>Thrombose artérielle (y compris embolie pulmonaire) : arrêt définitif du bévacizumab.</p>													
<p>Thrombose veineuse grade 3 ou 4 : arrêt du bevacizumab pendant 3 semaines puis reprendre si anticoagulation efficace.</p>													
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hémorragie</li> </ul>													
<p>Hémoptysie <math>&gt;</math> grade 2 : arrêt définitif du bévacizumab.</p>													
<p>Hémorragie de grade 3 ou 4 : arrêt définitif du bévacizumab.</p>													
<p>Un comité de surveillance sera mis en place afin de détecter d'éventuelles interactions entre radiothérapie, pemetrexed et bevacizumab.</p>													
<p><b>16. Références</b></p>	<p>1. Schuette W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy. Lung Cancer. 2004;45 Suppl 2:S253-7.</p> <p>2. Tosoni A, Ermani M, Brandes AA. The pathogenesis and treatment of brain metastases: a comprehensive review. Crit Rev Oncol Hematol 2004; 52:199-215.</p> <p>3. Robinet G, Thomas P, Breton JL et al. Results of a phase III Study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non small cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo Cancérologie, Annals of Oncology, 2001, 12,59-67.</p>												

	<p>4. Barlesi F, Gervais R, Léna H et al. Pemetrexed and cisplatin as first line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases (BM). a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). <i>Ann Oncol.</i> 2011 Nov;22(11):2466-70.</p> <p>5. Bailon O, Chouahnia K, Augier A et al. Upfront association of carboplatin plus pemetrexed in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma. <i>Neuro Oncol.</i> 2012 Apr; 14(4):491-5.</p> <p>6. Besse B. Phase II study of bevacizumab in combination with 1st-line chemotherapy or 2nd-line erlotinib in non-squamous NSCLC (ns-NSCLC) patients with asymptomatic untreated brain metastases. <i>ESMO</i> 2012.</p> <p>7. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. <i>The Lancet Oncology</i> 2010 Jun;11(6):521-9</p> <p>8. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. <i>Lancet.</i> 2009 Oct 24 ; 374 (9699) : 432-40.</p> <p>9. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2012 Mar;13(3):247-55</p> <p>10. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer <i>N Engl J Med</i> 2006; 355:2542-2550.</p> <p>11. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. <i>J Clin Oncol.</i> 2009 Mar 10;27(8):1227-34</p> <p>12. Barlesi F, Scherpereel A, Gervais R et al AVAPERL1 (MO22089): Maintenance (mtc) bevacizumab (bev) with or without pemetrexed (pem) in patients (pts) with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC) treated with first-line (1L) bev-cisplatin (cis)-pem: Interim safety data. <i>J Clin Oncol</i> 29: 2011 (suppl; abstr 7562)</p> <p>13. Crinò L, Dansin E, Garrido P et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. <i>Lancet Oncol</i> 2010; 11: 733–40</p>
--	---

## 1 - Introduction et justification de la recherche

Les patients porteurs de carcinome bronchique présentent fréquemment des localisations secondaires cérébrales: 10% au moment du diagnostic initial et 40% au cours de l'évolution. A l'autopsie des métastases cérébrales sont retrouvées dans 50 à 80% des cas (1).

De manière exceptionnelle, il existe un cancer bronchique opérable avec une métastase cérébrale unique résécable, le traitement repose alors sur une double chirurgie, en général cérébrale puis thoracique (2,3).

Dans la majorité des cas, le traitement neuro-chirurgical est contre-indiqué du fait de la situation anatomique ou de la multiplicité des localisations cérébrales, de l'absence de contrôle de la tumeur primitive, le plus souvent inextirpable chirurgicalement, ou de l'existence de métastases extra-cérébrales. Les métastases cérébrales sont alors la cause du décès dans 30 à 50% des cas.

## 2 - Données de la littérature et pré-requis

La prise en charge standard des patients porteurs de métastase(s) cérébrale(s) asymptomatiques inextirpables repose sur des soins de support (traitement anti-oedémateux par corticoïdes, traitement anti-convulsivant en cas de crise convulsive, traitement antalgique, ...etc.) et sur la radiothérapie pan-cérébrale (30 grays en 10 fractions sur tout l'encéphale) (4) en cas de métastases multiples ou stéréotaxiques (18 à 35 Gy en 1 à 5 fractions en fonction de la taille des lésions) si le nombre de métastase est inférieur ou égal à 5 (2). Cependant celle-ci peut induire des toxicités (alopécie, céphalées, nausées, fatigue, somnolence) et n'a jamais clairement montré son efficacité, la plupart des essais randomisés dans ce domaine concernant les différentes modalités de radiothérapie et non son efficacité elle-même. La conclusion de la mise à jour de la méta-analyse sur l'irradiation encéphalique des métastases cérébrales soulignait d'ailleurs la nécessité d'un essai comparant irradiation cérébrale + meilleurs soins de support et meilleurs soins de support exclusifs (5). Un tel essai est actuellement en cours (essai Quartz) et ses résultats préliminaires ne montrent pas de différence entre le bras radiothérapie et le bras sans radiothérapie (6).

Longtemps discuté, le rôle de la chimiothérapie systémique chez les patients en bon état général est maintenant admis (7). Néanmoins, la place de nouvelles drogues de chimiothérapie, comme le pemetrexed (Alimta®), qui possède l'AMM (première ligne en association au cisplatine, deuxième ligne et maintenance en monothérapie) pour les patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde, doit être précisée. L'association cisplatine plus pemetrexed (Alimta®) est efficace dans les cancers bronchiques

non à petites cellules avec des taux de réponse comparables à ceux des associations classiques et un profil de tolérance meilleur (8). Une étude de phase II testant l'association cisplatine-pemetrexed chez 43 patients porteurs de métastases cérébrales asymptomatiques de CBNPC vient d'être publiée (9). Le taux de réponse cérébrale, extra-cérébrale et globale était respectivement de 42%, 35% et 35%. La médiane de survie et le temps jusqu'à progression étaient de 7.4 et 4 mois. La tolérance était satisfaisante. La majorité des patients ont reçu une radiothérapie cérébrale, prévue dans le protocole en cas de progression cérébrale ou, le cas échéant en clôture. L'association carboplatine-pemetrexed a également montré son efficacité dans cette situation, elle permet par ailleurs d'éviter l'aggravation de l'œdème cérébral que peut occasionner l'hyperhydratation accompagnant le cisplatine (10).

Par ailleurs, plusieurs études ont montré un intérêt en terme de survie sans progression et/ou de survie globale, à poursuivre un traitement de maintenance (maintenance de continuation ou switch maintenance) chez les patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules de stade IV non progressif après une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne à base de sel de platine dans (11-13). Enfin l'association à la chimiothérapie d'induction d'un traitement antiangiogénique par bévacizumab a amélioré les résultats en terme de survie (14, 15) ; en cas d'absence de progression au terme du traitement d'induction, le bévacizumab est alors poursuivi en maintenance, éventuellement en association avec le pemetrexed en cas d'induction par cisplatine-pemetrexed (16). Très récemment les résultats préliminaires de l'essai BRAIN ont été rapportés : chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> (carboplatine-paclitaxel) ou de 2<sup>ème</sup> ligne (erlotinib) associée au bevacizumab (15 mg/kg) chez les patients ayant un CBNPC avec métastases cérébrales asymptomatiques non irradiées: la survie sans progression est supérieure à 6 mois dans les 2 groupes, le taux de réponse est identique sur les métastases cérébrales et la tumeur primitive et le taux d'hémorragies cérébrales est faible (1,5 et 0%) (17). Ces derniers résultats soulignent l'efficacité du traitement systémique dans ce contexte et la bonne tolérance du bévacizumab.

Le rôle de la radiothérapie cérébrale chez les patients traités par chimiothérapie n'est pas clair : faut-il irradier tous les patients de façon systématique (car c'est le traitement « de référence » et dans le but d'obtenir un meilleur contrôle des lésions cérébrales et de maintenir un meilleur état neurologique) ou ne faut-il irradier que les patients progressifs au plan cérébral (éviter une radiothérapie cérébrale éventuellement inutile et ses effets secondaires). Le but de cette étude est de mieux déterminer la place de la radiothérapie cérébrale dans ce contexte.

### **3 - Objectifs de la recherche**

### **3.1 - Hypothèse testée**

Design de supériorité : l'hypothèse est que le retard à la mise en route de la chimiothérapie du fait de l'irradiation cérébrale première dans le bras A peut entraîner des progressions précoces extra-cérébrales. L'hypothèse est une augmentation de la médiane de SSP passant de 3 à 4,5 mois dans le bras expérimental, soit un HR à 0.67.

On rappelle que les taux de réponse objective utilisés dans cet essai sont ceux communément utilisés en cancérologie : somme des maladies mesurées selon les critères RECIST soit en réponse complète soit en réponse partielle sur le nombre de patients inclus (=taux de réponse objective pour les patients évaluables) ou sur le nombre de patients inclus (=taux de réponse objective en intention de traiter). C'est ce dernier qui sera privilégié.

### **3.2 - Objectif principal**

Déterminer s'il existe une différence en terme de survie sans progression entre une stratégie thérapeutique comportant radiothérapie cérébrale initiale systématique suivie d'une chimiothérapie par cis platine / alimta et une stratégie comportant une chimiothérapie initiale par cis platine / alimta avec radiothérapie cérébrale uniquement en cas de progression cérébrale chez des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules avec métastases cérébrales asymptomatiques.

### **3.3 - Objectifs secondaires : comparaison des critères suivants**

- Survie globale
- survie sans symptôme neurologique
- survie sans progression cérébrale
- taux de contrôle de la maladie (réponse +stabilité)
- tolérance du traitement
- qualité de vie.

Par ailleurs le nombre de patients nécessitant une irradiation cérébrale et les causes de décès seront colligés (décès par progression cérébrale ou extra-cérébrale)

## **4 - Plan expérimental**

### **4.1 - Choix du plan expérimental et justification**

Le plan expérimental choisi est celui d'une phase III, multicentrique, randomisée qui va comparer la survie globale des patients dans le bras standard (radiothérapie cérébrale systématique) et dans le bras expérimental (radiothérapie cérébrale en cas de progression).

## 4.2 - Mode de recrutement

Les patients seront recrutés de manière prospective par les médecins investigateurs.

## 4.3 - Critères d'inclusion

1. Patients avec un cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde prouvé histologiquement ou cytologiquement, non muté EGFR (ou recherche de mutation non réalisable).
2. Patients avec métastase(s) cérébrale(s) sans indication neurochirurgicale.
3. Patients asymptomatiques d'emblée ou avec traitement corticoïdes ou anticonvulsivant à doses stabilisées.
4. Au moins une cible mesurable selon les critères RECIST 1.1.
5. ECOG Performance Status < 2.
6. Pas de chimiothérapie préalable pour ce cancer sauf chimiothérapie adjuvante datant de plus de 18 mois.
7. Une chirurgie préalable est autorisée en cas de rechute ou progression documentée.
8. Fonctions biologiques adéquates : hématologique (PNN  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ , plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/L$ , et hémoglobine  $\geq 9$  g/dL), hépatique (bilirubine  $\leq 1.5$  fois la limite supérieure de la normale LSN , phosphatases alcalines, aspartate transaminase (ASAT) et alanine transaminase (ALAT)  $\leq 3.0 \times LSN$  (ou  $\leq 5 \times LSN$  en cas de métastases hépatiques); rénale (clairance de la créatinine (CICr)  $\geq 60$  mL/min selon MDRD pour cisplatine-pemetrexed,  $\geq 45$  mL/min selon MDRD pour carboplatine-pemetrexed).
9. Contraception  
Pour les hommes : Ils doivent être chirurgicalement stériles ou accepter l'utilisation d'un moyen de contraception efficace durant et jusqu'à 6 mois après la période de traitement  
Pour les femmes : Contraception effective pour les femmes en âge de procréer pendant et durant les 6 mois après le traitement.
10. Patients âgés de plus de 18 ans
11. Survie estimée d'au moins 12 semaines
12. Consentement signé par le patient.
13. Patient affilié à un régime de sécurité sociale.

## 4.4 - Critères de non inclusion

1. Patients porteurs d'une lésion cérébrale éligible pour un traitement curatif neurochirurgical
2. Métastase(s) cérébrale(s) symptomatique(s) malgré traitement symptomatique
3. Carcinome épidermoïde.
4. Le bevacizumab est par ailleurs contre-indiqué dans les cas suivants :



- a. Traitement par antiagrégants plaquettaires (Aspirine  $\geq$  325 mg/j, clopidrogel, ticlopidine, dipyridamole), par anti-vitamine K à dose curative, traitement antithrombotique à dose efficace (l'usage des anticoagulants à titre préventif n'est pas un critère d'exclusion) ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens
  - b. HTA non contrôlée par un traitement oral (TA > 155/100 mmHg)
  - c. Protéinurie  $\geq$  ++ (Les patients avec protéinurie > ++, et dont le dosage de la protéinurie des 24 h est < 1 g/24h, sont éligibles)
  - d. Hémoptysie (définie par la présence de plus d'une cuillère à café de sang) datant de moins de 3 mois
  - e. Tumeur envahissant les gros vaisseaux sur le scanner (artère pulmonaire, veine cave supérieure);
  - f. Toute hémorragie extériorisée de volume supérieur à une cuillère à soupe
  - g. Coagulopathie héréditaire
  - h. Antécédents d'infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois, de cardiopathie ischémique non contrôlée (angor instable), d'insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA  $\geq$  2, d'arythmie cardiaque grave nécessitant un traitement médical. Une fibrillation auriculaire régulisée, ralentie, contrôlée sous traitement ne constitue pas une contre-indication en soi, si elle ne nécessite pas d'anticoagulation à dose anticoagulante (avis cardiologique)
  - i. Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire datant de moins de 12 mois
  - j. Présence d'un ulcère gastro-duodéal non cicatrisé
  - k. Antécédents de fistule abdominale, perforation gastro-intestinale ou abcès intra-abdominal datant de moins de 6 mois
  - l. Présence d'une fracture osseuse
5. Antécédent de radiothérapie pancrébrale
  6. Incapacité à prendre la supplémentation vitaminique par acide folique ou vitamine B12, ou la prémédication par dexaméthasone (ou autre corticoïde équivalent), ou toute incapacité à se conformer aux procédures de l'étude.
  7. Antécédent de cancer, à l'exception des cancers du col utérin in situ, cancer cutané autre que mélanome, cancer de prostate de bas grade (score de Gleason < 6) traité de manière adéquate, sauf si ce cancer a été diagnostiqué et traité depuis plus de 5 ans sans signe de récurrence.
  8. Patients présentant une pathologie systémique qui de l'avis de l'investigateur compromet sa participation à l'étude pour des raisons de tolérance du traitement ou de compliance.
  9. Patients incapables de stopper leur traitement par aspirine lorsque la dose est > 1300 mg/j, ou leur traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien deux jours avant, le jour et deux jours après l'administration de pemetrexed (Alimta®), 5 jours pour les AINS à demi-vie longue comme le piroxicam
  10. Patients présentant un 3ème secteur (épanchement pleural, ascite) détectable cliniquement et non contrôlable par des mesures simples de type ponction évacuatrice ou autre traitement avant l'inclusion dans l'étude.
  11. Patients présentant une neuropathie de grade > 2 selon les critères CTC v3.0
  12. Patients dont la compliance prévisible ou l'éloignement géographique rend le suivi difficile.
  13. Femme enceinte ou allaitante.

14. Perte de poids significative ( $\geq 10\%$ ) pendant les 6 semaines précédant l'inclusion dans l'étude.
15. Vaccination contre la fièvre jaune dans les 30 jours précédant l'inclusion dans l'étude.
16. Contre-indication à la prise de corticoïdes
17. Personnes privées de liberté à la suite d'une décision judiciaire ou administrative
18. Participation concomitante à un autre essai

#### 4.5 - Taille de l'échantillon et justification

L'hypothèse est que le retard à la mise en route de la chimiothérapie du fait de l'irradiation cérébrale première dans le bras A peut entraîner des progressions précoces extra-cérébrales. L'hypothèse est une augmentation de la médiane de SSP passant de 3 à 4,5 mois dans le bras expérimental, soit un HR à 0.67. Avec une durée de recrutement de 4 ans, un suivi minimum de 6 mois pour le dernier patient inclus, un risque de 1<sup>ère</sup> espèce bilatéral  $\alpha = 5\%$  et une puissance de 80% et une analyse intermédiaire planifiée pour futilité, il est nécessaire d'inclure **105** patients par bras. Au total, **210** patients seront donc randomisés dans l'étude. Au moment de l'analyse finale, le nombre d'événements est estimé à 190 progressions ou décès.

#### 4.6 - Durée de participation du patient

Chaque patient recevra 4 cycles de chimiothérapie par sel de platine-pémetrexed (avec ou sans bevacizumab) puis éventuellement, en cas de contrôle de la maladie et si l'état du patient le permet, du pemetrexed (seul ou avec bevacizumab si celui-ci faisait partie du traitement initial) en maintenance jusqu'à progression. La radiothérapie cérébrale s'effectue sur 2 semaines. En cas de progression, le traitement de deuxième ligne sera laissé au choix de l'investigateur. Les patients seront ensuite suivis jusqu'au décès.

### 5 - Schéma et conduite de la recherche

Etude de phase III randomisée dont l'objectif est de déterminer la place de la radiothérapie cérébrale chez des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde avec métastases cérébrales asymptomatiques traités par combinaison de pemetrexed et sel de platine (avec ou sans bevacizumab) puis éventuellement pemetrexed (avec ou sans bevacizumab) en maintenance.

Le pemetrexed sera administré en IV (intraveineux) à la dose de 500 mg/m<sup>2</sup> en 10 minutes au jour 1. Il sera associé à du cisplatine administré en IV à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 avec une hydratation suffisante et des anti-émétiques. Les cycles de traitement seront de 21 jours.

- En cas de contre-indication au cisplatine (par exemple : œdème cérébral, diminution de la FEVG, surdité), le carboplatine administré en IV AUC 5 pourra être utilisé au jour 1 avec des anti-émétiques. Les cycles de traitement seront de 21 jours.
- En l'absence de contre-indication, le bevacizumab à la dose de 7.5 mg/kg pourra être associé tous les 21 jours.

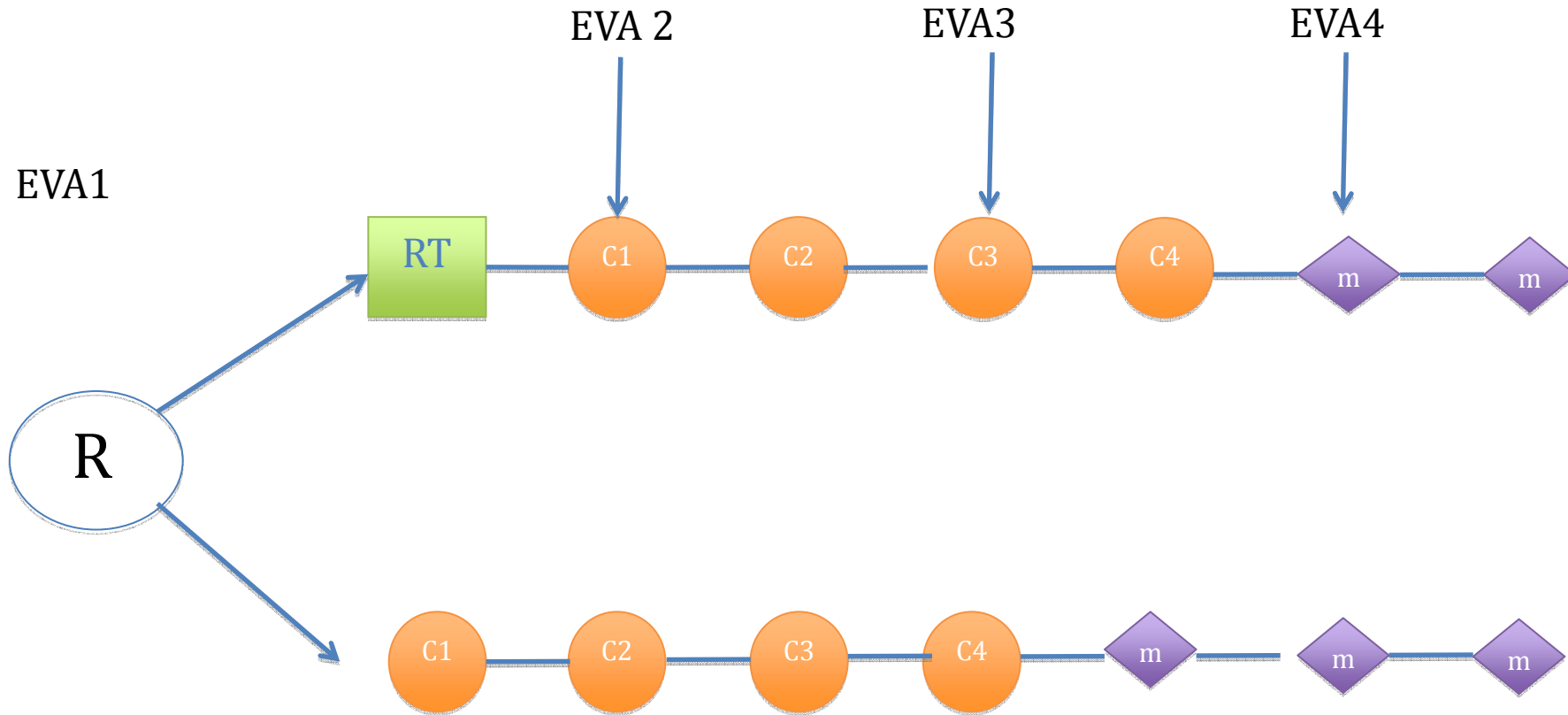
Rappel : le bevacizumab est contre-indiqué dans les cas suivants :

- m. Traitement par antiagrégants plaquettaires (Aspirine  $\geq$  325 mg/j, clopidrogel, ticlopidine, dipyridamole), par anti-vitamine K à dose curative, traitement antithrombotique à dose efficace (l'usage des anticoagulants à titre préventif n'est pas un critère de non inclusion) ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens
- n. HTA non contrôlée par un traitement oral (TA > 155/100 mmHg)
- o. Protéinurie  $\geq$  ++ (Les patients avec protéinurie > ++, et dont le dosage de la protéinurie des 24 h est < 1 g/24h, sont éligibles)
- p. Hémoptysie (définie par la présence de plus d'une cuillère à café de sang) datant de moins de 3 mois
- q. Tumeur envahissant les gros vaisseaux sur le scanner (artère pulmonaire, veine cave supérieure);
- r. Toute hémorragie extériorisée de volume supérieur à une cuillère à soupe
- s. Coagulopathie héréditaire
- t. Antécédents d'infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois, de cardiopathie ischémique non contrôlée (angor instable), d'insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA  $\geq$  2, d'arythmie cardiaque grave nécessitant un traitement médical. Une fibrillation auriculaire régulière, ralentie, contrôlée sous traitement ne constitue pas une contre-indication en soi, si elle ne nécessite pas d'anticoagulation à dose anticoagulante (avis cardiologique)
- u. Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire datant de moins de 12 mois
- v. Présence d'un ulcère gastroduodénal non cicatrisé
- w. Antécédents de fistule abdominale, perforation gastro-intestinale ou abcès intra-abdominal datant de moins de 6 mois
- x. Présence d'une fracture osseuse
- y. Intervention chirurgicale majeure datant de moins de 28 jours ou absence de cicatrisation complète de la plaie, intervention chirurgicale prévue. La pose d'un dispositif veineux central implantable (DVC) sous anesthésie locale est autorisée, un délai de deux jours devant cependant être respecté avant une cure de chimiothérapie.

La radiothérapie pan-cérébrale sera administrée soit systématiquement avant le début de la chimiothérapie (bras A), soit en cas de nécessité (décision de l'investigateur en cas de progression cérébrale clinique ou IRM). La radiothérapie planifiée sera de type conventionnel

avec 2 champs latéraux opposés. La dose d'irradiation sera de 3 grays par fraction, une fraction par jour, pendant 10 jours. Les patients seront irradiés avec des photons à haute énergie (photons X). Si le nombre des métastases cérébrales est inférieur ou égal à 5 et leur taille inférieure ou égale à 5 cm, une radiothérapie cérébrale en conditions stéréotaxique pourra être proposée. Le délai recommandé entre la randomisation et C1 devra être de l'ordre de 4 semaines.

5.1- Schéma



RT= radiothérapie  
C= chimiothérapie d'induction  
m= chimiothérapie de maintenance

## 5.2 - Chronologie et contenu des visites

La chronologie et le contenu des visites sont résumés dans le tableau ci-dessus.

### 5.2.1 - Bilan initial (EVA 1)

#### Examen clinique

L'examen clinique doit être fait dans les 48 h avant le début du traitement.

- Poids (perte pondérale chiffrée), taille, surface corporelle.
- Etat général selon les critères de l'OMS (cf. annexe 9).
- Etat neurologique selon les critères d'Order (cf. annexe 10).
- Les lésions cibles et non cibles doivent être déterminées et mesurées (pour les lésions cibles) selon les critères RECIST 1.1. (cf. annexe 11)
- Consentement informé écrit et signé.
- Questionnaire de qualité de vie : EUROQOL 5D + MOCA (cf. annexe 12).

#### Biologie

La biologie doit être faite dans les 7 jours avant le début du traitement.

- Numération formule sanguine.
- Ionogramme sanguin, calcémie, créatininémie, urée sanguine, clairance de la créatinine (calculée selon MDRD).
- Gamma GT et phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, bilirubinémie, LDH.

#### Para-clinique

Les examens radiologiques doivent être faits dans les 28 jours avant le début du traitement.

- Radiographie thoracique de face.
- Electrocardiogramme, échographie cardiaque si antécédents de cardiopathie susceptible d'altérer la fonction ventriculaire gauche.
- TDM thoracique avec coupes sur les surrénales.
- fibroscopie bronchique.
- IRM cérébrale systématique.
- TDM hépatique.
- En cas de douleurs évocatrices de métastases osseuses, si l'accès à la TEP est impossible, une imagerie par RX standard, IRM ou scanner et/ou scintigraphie osseuse sera réalisée.

### 5.2.2 - Evaluation pendant le traitement

#### ◆ **Evaluation avant chaque cycle**

##### Examen clinique

- Poids, taille, surface corporelle.
- Etat général selon les critères de l'OMS (cf. annexe 9).
- Etat neurologique selon les critères d'Order (cf. annexe 10).
- Evaluation de la tolérance au traitement selon les critères CTC v3.0

##### Biologie

- Numération formule sanguine.
- Ionogramme sanguin, calcémie, créatininémie, urée sanguine, clairance de la créatinine (calculée selon MDRD).
- Gamma GT et phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, bilirubinémie, LDH.

##### Radiographie thoracique

#### ◆ **Evaluation au J8 et J15 de chaque cycle**

- Bilan biologique : numération formule sanguine et plaquettes, créatininémie, clairance de la créatinine (calculée selon MDRD).

#### ◆ **Evaluation d'imagerie d'évaluation**

Répétition des examens permettant d'évaluer la ou les lésions mesurables initiales et tout examen nécessaire pour confirmer l'apparition d'une nouvelle lésion en cas de suspicion clinique de progression de la maladie (minimum scanner thoracique et IRM cérébrale): à J21 à 28 **EVA 2** (à CT1 dans le bras A, à CT2 dans le bras B), **puis toutes les 6 semaines.**

- Questionnaire de qualité de vie : EURO-QOL 5D et MOCA (voir annexe 12) selon le même timing que l'imagerie.

**Pour les patients ayant eu la radiothérapie cérébrale en raison d'une progression (bras B) une évaluation identique sera effectuée 4 semaines après l'irradiation.**

### Tableau récapitulatif des investigations

	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	
<b>Evaluation clinique</b>	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			
<b>Biologie</b>	Dans les 7j avant début du traitement									
NFS Plaquettes	x	X	X	x			x	x	x	
Biochimie	x	X	X	x			x	x	x	
Protéinurie	x	X					x			
<b>Examen para-clinique</b>	Dans les 28j avant début du traitement									
Radiographie thoracique de face	x	X					x			
TDM thoracique	x				x	x			x	x
TDM abdominal						x			x	
IRM cérébral	x				x	x			x	x
TEP ou RX standard ou IRM ou SCAN et/ou Scintigraphie osseuse (si douleurs évocatrices de métastase osseuses)	x									
Fibroskopie bronchique (avec biopsie si lésions accessible) ou Biopsie per-cutanée ou chirurgicale (si lésions non accessibles)	x									
ECCG	x									
Echographie cardiaque (si ATCD de cardiopathie)	x									

\* Chaque cycle a lieu toutes les 3 semaines



### 5.3 - Traitement

La chimiothérapie par cisplatine ou, en cas de contre-indication carboplatine plus pemetrexed (Alimta®) (+ ou – bevacizumab) puis par pemetrexed seul (+ ou – bevacizumab) en maintenance sera administrée selon les modalités suivantes :

#### 5.3.1 Sel de platine

On utilisera préférentiellement le **Cisplatine** 75 mg/m<sup>2</sup> J1 à répéter tous les 21 jours  
Hydratation suivant les habitudes de chaque centre, mais au minimum 2 litres de G 5% + 4 Na+2K+1Mg+1CaCl dans chaque litre le jour de la chimiothérapie. Le cisplatine est administré dans 500 mL de sérum salé isotonique à passer en 1 à 2 heures. Anti émétiques suivant les habitudes de chaque centre mais comportant au minimum une corticothérapie (60 à 120 mg de méthylprednisolone), de l'aprépitant 125 mg PO et un sétron IV, suivi les 3 jours suivants de corticoïdes per os plus apnépitant 80mg PO pendant les deux premiers jours.

En cas de contre-indication au cisplatine (par exemple : œdème cérébral, diminution de la FEVG, surdité), il pourra être utilisé le **Carboplatine** AUC 5 J1 à répéter tous les 21 jours

Le carboplatine est administré dans 500 ml de sérum salé isotonique à passer en 1 heure. Anti émétiques suivant les habitudes de chaque centre.

#### 5.3.2 Pemetrexed

**Pemetrexed (Alimta®)** 500 mg/m<sup>2</sup> J1 à répéter tous les 21 jours en association avec le cisplatine pendant l'induction puis en monothérapie pendant la maintenance.

#### Supplémentation Vitaminique

L'acide folique à la dose de 400 g par jour per os sera commencé 5 à 7 jours avant la première injection de pemetrexed et sera poursuivi pendant les 3 semaines qui suivent la dernière injection de pemetrexed. La première injection d'Alimta sera ajournée jusqu'à ce qu'il y ait un délai de 5 à 7 jours entre le début de l'acide folique et cette première injection de pemetrexed. De même les injections suivantes de pemetrexed seront ajournées jusqu'à ce que le patient ait pris son acide folique pendant au moins 14 jours sur les 21 jours du cycle avant la nouvelle injection de pemetrexed.

La vitamine B12 sera administrée en intramusculaire à la dose de 1000 g, environ une semaine avant le jour 1 du cycle 1 et sera répétée approximativement toutes les 9 semaines.

### Corticothérapie

La dexaméthasone, 4 mg ou équivalent, sera prise oralement 2 fois par jour, la veille, le jour et le lendemain de chaque injection de pemetrexed en prophylaxie des rashs cutanés.

#### **5.3.3 Bevacizumab**

Avastin : 7.5 mg/kg par voie intraveineuse à répéter tous les 21 jours en association avec la chimiothérapie.

Les perfusions de Bevacizumab pourront être poursuivies en association avec le pemetrexed en cas de contrôle de la maladie après les 4 cures initiales, toutes les 3 semaines, jusqu'à progression ou toxicité

La quantité nécessaire de bevacizumab doit être prélevée des flacons et diluée dans une solution saline de volume final 100 mL. Les perfusions de bevacizumab ne doivent être ni mélangées, ni administrées, avec des solutions de glucose. La première perfusion de bevacizumab sera administrée sur 90 minutes. En cas de bonne tolérance la seconde injection sera administrée en 60 minutes. Si la perfusion en 60 minutes est bien tolérée les injections ultérieures pourront être réalisées en 30 minutes. La dose initiale sera perfusée après la chimiothérapie, les doses suivantes pourront être perfusées avant ou après la chimiothérapie.

Les cycles seront administrés tous les 21 jours avec une évaluation toutes les 2 cures.

#### **5.3.4 Radiothérapie**

Dans les conditions décrites du schéma ci-dessus, une **radiothérapie pan-cérébrale** sera administrée :

**Particules et volume-cible:** Irradiation de la totalité de l'encéphale, incluant la fosse cérébrale postérieure, par deux faisceaux latéraux opposés, en photons de haute énergie (photons X). Aucun surdosage focalisé n'est prévu.

**Doses et fractionnement:** La dose est prescrite à mi-épaisseur, sur l'isodose 100 % (point ICRU) avec 3 Gy par fraction, 5 fractions par semaine, dose totale 30 Gy en 10 fractions et 12 jours (en réaction précoce, la dose de 30 Gy en 2 semaines est équivalente à 36 Gy, en réaction tardive, la dose de 30 Gy est équivalente à 40 Gy).

Une radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut être proposée si le nombre de métastases cérébrales est  $\leq 3$  et discutée si ce nombre est de 4 ou 5 métastases.

La radiothérapie stéréotaxique peut être réalisée sur un appareil dédié (Cyberknife® ou Vero®) ou sur un accélérateur linéaire adapté. La dose est prescrite sur l'isodose 80%.

La dose et le nombre de fractions varient en fonction de la taille des lésions.

Taille de la métastase	Nombre de fractions	Dose par fraction
$\leq 2$ cm	1	18 à 20 Gy
$> 2$ et $\leq 4$ cm	3	9 Gy
$> 4$ cm	5	6 à 7 Gy

Il est nécessaire de réaliser une IRM de fusion pour le contourage des métastases et des organes à risque (OAR).

Le PTV est obtenu en ajoutant 1 à 2 mm au GTV.

Les contraintes de dose pour les OAR sont les suivantes : (réf : Timmerman Sem Radiat Oncol 2008; 18 (4) : 215-222)

Organe	Nombre de fractions	Dose maximum
Tronc cérébral	1	15 Gy
	3	23 Gy
	5	31 Gy
Voies optiques Chiasma	1	10 Gy
	3	19.5 Gy
et nerfs optiques	5	25 Gy

#### 5.4 - Traitements concomitants

Les patients peuvent recevoir tous les soins de support nécessaires pendant le déroulement de l'étude. Les soins de support et les différents traitements symptomatiques seront administrés selon les habitudes des investigateurs. En cas d'hypertension intra-crânienne ou de masse tumorale très importante, une dose de 240 mg de méthylprednisolone (ou équivalent) est conseillée. La durée de la corticothérapie et les doses sont laissées au libre choix des praticiens.

Par contre, aucune autre thérapeutique anti-cancéreuse, immunothérapie, hormonothérapie ou chirurgie pour cancer, ou encore expérimentation médicale ne sera pas autorisée pendant que les patients participent à l'étude. Toute maladie évolutive nécessitant l'utilisation d'une thérapeutique anti-tumorale différente pourra être une cause de sortie d'étude. Les thérapies concomitantes suivantes nécessitent une attention spéciale.

##### ♦ Les anticoagulants oraux :

Les anticoagulants oraux devront être remplacés pendant la durée de la chimiothérapie par des HBPM dont le type est laissé au libre choix de l'investigateur.

##### ♦ Les Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

Les patients prenant des AINS ou des dérivés de l'acide salicylique devront les arrêter 2 jours avant, le jour et 2 jours après l'injection d'Alimta®. Si un patient prend des AINS ou des dérivés salicyliques à demi-vie longue (naproxen, piroxicam, diflunisal, ou nabumetone), il devra suspendre son traitement 5 jours avant, le jour et 2 jours après l'injection d'Alimta®.

### **5.5 - Recours à la Leucovorine**

Le protocole autorise l'utilisation de la leucovorine aux cours du traitement dans les situations suivantes :

- Leucopénie de grade 4 pendant plus de 3 jours.
- Neutropénie de grade 4 pendant plus de 3 jours.
- Immédiatement si une thrombocytopénie de grade 4 est constatée.
- Immédiatement si présence d'un saignement associé à une thrombocytopénie de grade 3.
- Immédiatement si présence de mucite de grade 3 ou 4.

Les doses suivantes ont recommandées : une injection de Leucovorine 100 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse, suivie par des injections de Leucovorine 50 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse toutes les 6 heures pendant 8 jours.

L'investigateur peut également, à sa discrétion, utiliser des doses appropriées de la forme orale de la Leucovorine.

### **5.6 - Surveillance et modifications de doses**

Avant chaque administration de chimiothérapie seront réalisés une numération-formule sanguine complète (NFS) avec mesure du taux de plaquettes et un bilan biochimique pour évaluer les fonctions hépatique et rénale (mesure de la clairance de la créatinine selon MDRD).

Avant le début de chaque cycle de chimiothérapie, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être supérieur ou égal à 1500 cellules/mm<sup>3</sup> et le nombre de plaquettes supérieur ou égal à 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>. La clairance de la créatinine doit être supérieure ou égale à 60 ml/min pour la chimiothérapie comportant du cisplatine, 45 ml/min pour la chimiothérapie de maintenance (selon MDRD).

Le taux de bilirubine totale doit être inférieur ou égal à 1,5 fois la limite supérieure de la normale. Les taux de phosphatases alcalines (PA), d'aspartate transaminase (ASAT ou SGOT) et d'alanine transaminase (ALAT ou SGPT) doivent être inférieurs ou égaux à 3 fois la limite supérieure de la normale. Des taux de phosphatases alcalines, d'ASAT et d'ALAT inférieurs ou égaux à 5 fois la limite supérieure de la normale sont acceptables en cas de métastases hépatiques.

Les modifications de doses du cisplatine, du carboplatine et/ou pemetrexed (Alimta®) administrées concernent la toxicité hématologique, neurologique et rénale. Dans tous les cas, elles seront effectuées suivant la toxicité la plus forte.

- En fonction de la toxicité hématologique :

Au nadir: PNN < 500 /mm <sup>3</sup> et plaquettes ≥ 50 000 /mm <sup>3</sup>	75 % de la dose précédente dose (Alimta® et cisplatine ou carboplatine)
Au nadir: plaquettes ≤ 50 000 /mm <sup>3</sup> quelque soit le taux de PNN	50 % de la dose précédente dose (Alimta® et cisplatine ou carboplatine)

- En fonction des toxicités non-hématologiques:

En cas de toxicité de grade ≥3 (sauf neurotoxicité), le traitement par Alimta® doit être suspendu jusqu'à récupération d'un niveau égal à celui d'avant le début du traitement. Le traitement doit être continué selon les recommandations ci-dessous :

<b>CTC grade*</b>	<b>Alimta®</b>	<b>cisplatine ou carboplatine</b>
Toxicité grade 3-4, sauf mucite	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
Diarrhée nécessitant une hospitalisation (quelque soit le grade) ou diarrhée de grade 3-4	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
Mucite grade 3-4	50 % de la dose précédente	100 % de la dose précédente

- En fonction de la toxicité neurologique :

En cas de neurotoxicité, le traitement doit être continué selon les recommandations ci-dessous. En cas de neurotoxicité de grade 3-4, le traitement par Alimta® et par cisplatine ou carboplatine doit être définitivement arrêté, l'Avastin peut être poursuivi.

<b>CTC grade*</b>	<b>Alimta®</b>	<b>cisplatine ou carboplatine</b>
0-1	100% de la dose précédente	100% de la dose précédente
2	100% de la dose précédente	50% de la dose précédente

Le traitement par Alimta® doit être stoppé si le patient présente une toxicité hématologique ou extra-hématologique de Gr3-4 après deux réductions de dose, ou immédiatement en cas de toxicité neurologique de Gr3-4.

- En fonction de la clairance à la créatinine :

Avant le début d'un cycle d'induction comportant du cisplatine, la clairance doit être  $\geq 60$  ml/min (MDRD). Un cycle peut être décalé jusqu'à 15 jours pour permettre une récupération des toxicités, si la clairance de la créatinine du patient n'est pas  $\geq 60$  ml/min après 15 jours, le cisplatine peut être remplacé par du carboplatine.

- **Ajournement de traitement suite à une insuffisance de la supplémentation vitaminique par acide folique et vitamine B12:**

Le traitement des patients peut être ajourné suite une insuffisance de supplémentation vitaminique.

Délai à respecter en cas d'insuffisance en supplémentation vitaminique par acide folique et vitamine B12

Jour de l'injection	Délai
Première injection du traitement après le début de la supplémentation par acide folique et vitamine B12	Ajournement jusqu'à ce que le patient ait reçu sa première injection de vitamine B12 et pris son acide folique (une prise par jour per os) depuis au moins 5 à 7 jours avant la première injection de pemetrexed.
Seconde injection et suivantes du traitement après le début de la supplémentation par acide folique et vitamine B12	Ajournement jusqu'à ce que le patient ait pris son acide folique (une prise par jour per os) pendant au moins 14 jours sur les 21 jours du cycle précédant la nouvelle administration de pemetrexed le premier jour de chaque cycle

- Pour le bévacizumab

Les doses ne doivent pas être réduites, le bévacizumab doit être reporté si la chimiothérapie est reportée.

- HTA

Grade NCI	Traitement
Grade 1	Poursuite bévacizumab
Grade 2	Débuter un traitement antihypertenseur et continuer si TA < 150/100
Grade 3	Suspendre le bévacizumab si HTA persistante ou symptomatique, arrêt définitif si HTA non contrôlée
Grade 4	arrêt définitif du bévacizumab

- Protéinurie

1<sup>ère</sup> survenue : si bandelette >2+, contrôler la protéinurie des 24H. Si elle est <2g, administration du bévacizumab, sinon suspendre le bévacizumab jusqu'à ce que la protéinurie soit <2g.

Survenues suivantes : si bandelette >3+, contrôler la protéinurie des 24H. Si elle est <2g, administration du bévacizumab, sinon suspendre le bévacizumab jusqu'à ce que la protéinurie soit <2g.

En cas de syndrome néphrotique arrêt définitif du bévacizumab.

- Thrombose, embolie

Thrombose artérielle (y compris embolie pulmonaire) : arrêt définitif du bévacizumab.

Thrombose veineuse grade 3 ou 4 : arrêt du bevacizumab pendant 3 semaines puis reprendre si anti coagulation efficace.

- Hémorragie

Hémoptysie > grade 2 : arrêt définitif du bévacizumab.

Hémorragie de grade 3 ou 4 : arrêt définitif du bévacizumab.

Un comité de surveillance sera mis en place afin de détecter d'éventuelles interactions entre radiothérapie, pémétrexed et bevacizumab.

### **5.7 - Examens et prélèvement**

Les examens et prélèvements sanguins demandés par le protocole ainsi que leur fréquence ne sont pas différents de ceux pratiqués lors de la prise en charge habituelle des patients. Avant de recevoir le traitement et pour vérifier les critères de sélection de l'étude, les examens et prélèvements suivants sont requis par le protocole:

1- Des prises de sang pour une numération globulaire et plaquettaire et un bilan biochimique (Na, K, glycémie, calcémie, créatininémie, urée sanguine, transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée, lactodéshydrogénase, protidémie et albuminémie).

2- Un électrocardiogramme.

3- Une radiographie de thorax de face. 4- Un scanner thoraco-abdominal et une IRM cérébrale).

### **5.8 - Traitement après progression**

En cas de progression après la première ligne de traitement par cisplatine ou carboplatine plus pemetrexed (Alimta®) ou pemetrexed en maintenance plus ou moins bevacizumab ou bien en cas rechute, une deuxième ligne de traitement sera administrée aux patients en bon état général (indice de performance  $\leq 2$ ). Le choix du traitement de deuxième ligne est laissé au libre choix des investigateurs. L'erlotinib à la dose de 150mg par jour avec les recommandations habituelles est une option. La poursuite du bevacizumab est laissée au libre choix des investigateurs.

### **5.9 - Lieu de réalisation des examens, des prélèvements et des dosages**

Aucun examen ou dosage spécifique n'étant prévu dans le cadre de cet essai de phase III, les examens, prélèvements et dosages seront donc réalisés selon les habitudes des investigateurs, soit dans leurs services, soit à l'extérieur.

## **6 - Durée totale prévisionnelle de la recherche**

On prévoit une période de recrutement de 48 mois, soit un recrutement de 5 patients environ par centre (40 centres). Les centres participants sont les centres volontaires du



Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) dont le nombre est compris entre 40 et 45.

Comme spécifié plus haut la durée totale de la séquence thérapeutique de première ligne sera au maximum de 20 semaines, soit 5 mois suivi pour les patients contrôlés par une maintenance jusqu'à progression.

La durée prévisionnelle de la recherche est 6 mois après l'inclusion du dernier patient (54 mois).

## 7 – Médicaments

### 7.1 - Cisplatine (ex EBEWE) :

RCP du produit en annexe 13

#### ❖ Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas de:

- hypersensibilité reconnue au cisplatine ou aux produits contenant du platine,
- grossesse et allaitement : les femmes enceintes et allaitantes ne sont pas inclusibles dans l'étude.
- atteinte de la fonction rénale, si la clairance de la créatinine calculée (formule de Cockcroft) ou mesurée est inférieure à 60 ml/min.: (la seule mesure de la créatininémie n'est pas un bon reflet de la fonction rénale),
- En association avec:
  - le vaccin contre la fièvre jaune,
  - la phénytoïne à visée prophylactique (voir rubrique 4.5 du RCP).

Ce médicament est déconseillé en cas de:

- atteinte auditive,
- pathologie cardiorespiratoire notamment, contre-indiquant une hyperhydratation,
- association avec les vaccins vivants atténués.

### 7.2 - Carboplatine :

RCP du produit en annexe 14

#### ❖ Contre-indications

Ce médicament est contre indiqué dans les situations suivantes:

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min.).
- Antécédent d'allergie au carboplatine ou à d'autres produits contenant du platine.
- En association avec:

- le vaccin contre la fièvre jaune,
- la phénytoïne à visée prophylactique (voir rubrique 4.5 du RCP):
- Au cours de la grossesse, l'allaitement contre-indique l'utilisation du carboplatine. Les femmes enceintes ou allaitantes ne sont pas incluables dans l'étude.

Ce médicament est généralement déconseillé dans les situations suivantes:

- Hypoplasie médullaire sévère et/ou tumeurs hémorragiques,
- En association avec les vaccins vivants atténués.

### **7.3 - Pemetrexed (Alimta®) (Lilly) :**

RCP du produit en annexe 15.

Le Pemetrexed (Alimta®) sera fourni par le laboratoire Lilly au niveau des centres investigateurs.

#### ❖ Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Femmes enceintes ou allaitantes (critère de non inclusion dans l'étude).
- Association concomitante avec le vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.5 du RCP).

### **7.4 - Bevacizumab (Avastin, Roche) :**

RCP du produit en annexe 16.

#### ❖ Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients suivants : dihydrate de tréhalose, phosphate de sodium Polysorbate 20, eau pour préparations injectables
- Hypersensibilité aux produits des cellules ovariennes de hamster Chinois (CHO) ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés.
- Femmes enceintes ou allaitantes (critère de non inclusion dans l'étude).

## **8 - Critères d'évaluation : variables mesurées et méthodologie**

### **8.1 - Réponse au traitement**

La réponse radiologique au traitement sera mesurée selon les critères RECIST 1.1 (annexe 11).

### **8.2 - Tolérance aux différents traitements**

La tolérance à l'association d'induction par cisplatine ou carboplatine plus pemetrexed (Alimta®) ± bevacizumab, à la maintenance par pemetrexed (Alimta®) ± bevacizumab, à la

radiothérapie pancrébrale sera évaluée sur la base des critères de toxicités CTC v3.0 (annexe 7).

### **8.3 - Survie**

La survie sans progression est le temps entre l'inclusion dans l'étude et la survenue d'une progression cliniquement ou radiologiquement documentée, ou la survenue du décès du patient. La survie globale est le temps entre l'inclusion dans l'étude et le décès du patient. Les patients perdus de vue seront censurés à la date des dernières nouvelles.

## **9 - Gestion des données et statistiques**

### **9.1 - Saisie des données**

Les cahiers d'observations seront disponibles en version informatisée sur ordinateur. Le monitoring sera cependant effectué sur copie papier du cahier d'observation laquelle sera gardée par l'investigateur. Les corrections apportées à la version papier du cahier d'observation seront contresignées par l'investigateur et reportées sur la version informatique.

Les fichiers corrigés et la documentation seront et feront partie intégrale de l'étude. L'analyse statistique sera effectuée après vérification des données de l'étude en terme de logique et d'exactitude.

### **9.2 - Taille de l'échantillon**

Au total, **210** patients seront donc randomisés dans l'étude. Au moment de l'analyse finale, le nombre d'événements est estimé à 190 progressions ou décès.

### **9.3 - Résumé des caractéristiques des patients**

Toutes les données pertinentes du bilan initial des patients : les données démographiques, signes vitaux, données de laboratoire, traitements antérieurs, réponse à ces traitements, paramètres de mesure de la tumeur, site métastatique, seront présentées tabulées par patient et résumées par le calcul de moyenne, de l'écart type, de la médiane et des extrêmes pour les variables quantitatives et par l'effectif et le pourcentage par modalités pour les variables qualitatives.

#### **9.4 - Inclusion des patients**

Les informations demandées correspondent aux critères d'inclusion et de non inclusion, le bilan tumoral de l'inclusion, les données démographiques du patient et l'histologie. L'investigateur recevra par mail et par fax la confirmation de l'inclusion.

Dès l'inclusion, seront informés par mail et par fax le promoteur, le coordonnateur de l'essai, le laboratoire Lilly, le laboratoire Roche et le pharmacien du centre.

#### **9.5 - Description de la méthodologie statistique**

##### **9.5.1 Nombre de patients**

Design de supériorité : l'hypothèse est que le retard à la mise en route de la chimiothérapie du fait de l'irradiation cérébrale première dans le bras A peut entraîner des progressions précoces extra-cérébrales. L'hypothèse est une augmentation de la médiane de SSP passant de 3 à 4,5 mois dans le bras expérimental, soit un HR à 0.67. Avec une durée de recrutement de 4 ans, un suivi minimum de 6 mois pour le dernier patient inclus, un risque de 1<sup>ère</sup> espèce bilatéral  $\alpha = 5\%$  et une puissance de 80% et une analyse intermédiaire planifiée pour futilité, il est nécessaire d'inclure 105 patients par bras. Au total, 210 patients seront donc randomisés dans l'étude. Au moment de l'analyse finale, le nombre d'événements est estimé à 190 progressions ou décès.

##### **9.5.2 Populations d'analyse**

- L'analyse principale sera réalisée selon le principe de l'intention de traiter (ITT). Tous les patients randomisés seront donc pris en considération dans l'analyse.
- Une analyse per protocole comprenant tous les patients sans déviation majeure de protocole sera envisagée pour le critère principal.
- La tolérance sera évaluée sur la population de patients ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude

##### **9.5.3 Analyses intermédiaires**

Une analyse intermédiaire pour futilité (arrêt précoce pour non efficacité) est prévue après la survenue de 60% (116 progressions ou décès) du total des événements (N = 137 inclus sur 200 prévus). La zone limite de rejet de l'hypothèse H1 est alors fixée à  $p = 0.478$ .

La probabilité de stopper l'essai précocement en fonction de l'efficacité observée dans le bras expérimental au moment de l'analyse intermédiaire a été étudiée par simulation.

Médiane pfs observée dans le bras expérimental au moment de l'analyse intermédiaire	Probabilité d'arrêter l'étude précocement (10000 simulations)
4.5 mois (hypothèses)	7%
4 mois	19%
3.5 mois	39%

#### 9.5.4 Analyse des données de l'étude

##### **Objectif principal**

La survie sans progression sera calculée par la méthode de Kaplan Meier avec un intervalle de confiance de 95%.

##### **➤ Critère principal**

L'analyse du critère principal (SSP) sera réalisée dans la population en ITT. La survie sans maladie sera calculée de la date de randomisation jusqu'à la date de première mise en évidence d'une progression, ou jusqu'à la date de décès quelle qu'en soit la cause ou jusqu'à la date de dernières nouvelles (données censurées). Elle sera estimée dans chaque bras par la méthode de Kaplan-Meier et comparée entre les 2 bras par un test du Log-rank. Une analyse menée à titre exploratoire étudiera l'effet des traitements dans chacun des groupes de stratification.

##### **Objectifs secondaires**

La réponse objective sera calculée sur l'ensemble de la population entrée dans l'étude. L'estimation du taux de réponse tumorale sera calculée selon l'équation suivante :

$$\text{Taux de réponse} = \frac{\text{La somme des réponses partielles et complètes observées}}{\text{Nombre de patients qualifiés pour les analyses d'efficacité}}$$

- Le taux de contrôle de la maladie correspond au taux de réponse + taux de stabilité.
- La survie sans symptôme neurologique et la survie sans progression cérébrale seront calculées par la méthode de Kaplan Meier avec un intervalle de confiance de 95%.

##### **➤ Critères secondaires :**

- Les critères de survie (survie globale, survie sans progression cérébrale, survie sans symptôme neurologique, survie sans progression cérébrale) seront évalués dans la population en ITT et estimés par la méthode de Kaplan Meier. Un test du Log-rank sera utilisé pour comparer les 2 bras de traitement.
- L'analyse des taux de réponse globale et cérébrale sera présentée sous forme de statistiques descriptives et comparée entre les bras de traitement.

L'analyse de tolérance sera réalisée dans la population évaluable pour la tolérance c'est-à-dire Tous les patients recevant au moins une dose de traitement de l'étude. Le profil de tolérance aux traitements, évalué à l'aide de l'échelle NCI-CTCAE-V3.0 (toxicités par grade, décès toxiques, événements indésirables graves), sera comparé entre les 2 bras de traitement.

Les paramètres mesurant la tolérance seront résumés par le calcul de moyenne, de l'écart type, de la médiane et des extrêmes pour les variables quantitatives et par l'effectif et le pourcentage par modalités pour les variables qualitatives. Les toxicités ou effets secondaires seront décrits par patient.

L'analyse de la qualité de vie **et l'évaluation neurologique** seront évaluées sur la population en ITT Les mesures de qualité de vie et l'évaluation neurologique seront réalisées par auto-questionnaire. Les questionnaires EURO-QOL et MOCA (voir annexe 11) seront utilisés.

- . L'évolution, pour chaque patient, des scores de qualité de vie depuis la randomisation sera comparée entre les bras de traitement.

*Toutes les analyses seront réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.3. Les tests statistiques seront réalisés de manière bilatérale au seuil alpha de 5%.*

## **10 - Evènements indésirables**

### **10.1 - Définitions**

*Evènement grave* : un évènement grave est un évènement :

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

L'expression "susceptible de mettre la vie en danger" est réservée à une menace vitale immédiate, au moment de l'évènement indésirable, et ce indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapeutique correctrice ou palliative. Les termes "invalidité" et "incapacité" correspondent à tout handicap cliniquement significatif, temporaire ou

permanent. Les décès, quelle que soit leur cause, y compris lorsqu'ils correspondent à une progression de la maladie, sont considérés comme des événements graves.

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

### **10.2 - 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.

### **10.3 - Critère d'imputabilité**

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

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

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

### **10.4 - Recueil des événements indésirables**

Tout événement indésirable, 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. Les événements indésirables seront suivis jusqu'à 30 après la fin du traitement à l'étude. Tous événements indésirables survenant après ce délai et considéré comme lié au traitement à l'étude sera également reportés dans le cahier d'observation.

#### **10.5 - Conduite à tenir en cas d'évènement grave**

En cas de survenue d'un évènement indésirable grave, l'investigateur doit en informer le promoteur par fax dans les 24 heures suivant sa constatation. L'investigateur doit remplir la page prévue dans le cahier d'observation pour les événements indésirables ainsi que le formulaire d'événements indésirables graves annexé au cahier d'observation (annexe 2).

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

#### **10.6 - Déclaration des évènements indésirables graves**

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 24 août 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets désirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L.5311-1 du code de la santé publique, le promoteur déclarera toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) sans délai et au plus tard dans un délai de 7 jours à compter du jour où il en a eu connaissance.

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

Les événements indésirables graves seront déclarés au promoteur jusqu'à 30 jours après la fin du traitement à l'étude. Tous événements indésirables graves survenant après ce délai et considéré comme lié au traitement à l'étude seront également déclarés.

#### **10.7 - Formulaire de déclaration des évènements indésirables graves (annexe 2)**



## **11 - Aspects légaux et éthiques**

### **11.1 - Justification bénéfique / risque**

Les malades porteurs d'un cancer bronchique primitif compliqué de métastases cérébrales décèdent dans un délai inférieur à 3 mois de leur maladie en l'absence de traitement. La médiane de survie de ces mêmes patients est d'environ 6 mois lorsque la prise en charge associe à la radiothérapie une chimiothérapie basée sur du cisplatine suivie de radiothérapie (Robinet G, Ann Oncol 2001), qui constitue aujourd'hui le traitement standard.

Plusieurs associations de chimiothérapie basées sur le cisplatine présentent une efficacité et une tolérance équivalente (cisplatine plus navelbine, cisplatine plus paclitaxel, cisplatine plus docetaxel, cisplatine plus gemcitabine). L'association cisplatine plus pemetrexed (Alimta®) a été évaluée dans une étude de phase II du GFPC (Barlési F, Ann Oncol 2011) avec un taux de réponse globale à 35% et cérébrale à 42%, la médiane de survie et le temps jusqu'à progression étaient respectivement de 7,4 et 4 mois.

Par ailleurs, chez les patients traités par chimiothérapie, la place de la radiothérapie cérébrale n'est pas clairement déterminée. La radiothérapie cérébrale a des effets secondaires et peut altérer le PS et n'est sans doute pas indiquée chez tous les patients.

### **11.2 - Formulaire d'information et de consentement (annexe 3).**

### **11.3 – Comité scientifique.**

Le comité scientifique comprend :

- Dr Isabelle MONNET, service de pneumologie, Hôpital Intercommunal de Créteil
- Dr Christos CHOUAID, service de pneumologie, Hôpital Intercommunal de Créteil
- Dr Gilles ROBINET, service d'oncologie, CHU de Brest
- Dr Maurice PEROL, Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Centre Léon Bérard (Lyon)
- Dr Isabelle MARTEL LAFAY, Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Centre Léon Bérard (Lyon)
- Sylvie CHABAUD, Unité de Biostatistique et d'Evaluation des Thérapeutiques (UBET), Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Centre Léon Bérard (Lyon)

Ce comité se réunira périodiquement pour discuter pour répondre aux recommandations du comité de surveillance indépendant.

#### **11.4 - Comité de surveillance indépendant**

Ce comité nommé par le promoteur est constitué du Pr Jean-Léon LAGRANGE (**CHU de Mondor à Créteil**), du Dr Alain LIWARTOWSKI (**Institut Curie à Paris**) et du Dr Isabelle BORGET (**Institut Gustave Roussy à Villejuif**).

Il est chargé d'évaluer périodiquement les données de sécurité de l'essai et notamment les effets indésirables graves et les événements critiques survenant dans les deux bras de randomisation. Il remettra ses recommandations sur la poursuite ou l'arrêt de l'essai au comité scientifique.

#### **11.5 - Obligations du promoteur**

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

Le promoteur, le CHI de Créteil, informera le Directeur, le pharmacien et les investigateurs de chaque centre de la mise en place de l'essai et fournira les documents suivants :

- le protocole d'essai et ses annexes,
- un exemplaire de l'avis du CPP,
- le cahier d'observation
- l'attestation d'assurance,
- la déclaration d'intention,
- les formulaires de déclaration des événements intercurrents graves.

##### En cours d'essai

Le promoteur fournira à l'investigateur toute information nouvelle susceptible d'interférer dans la conduite de l'essai.

##### Au terme de l'essai

Il incombe au promoteur de veiller à l'exécution des procédures de fin d'essai et de s'assurer de la restitution de la totalité du matériel non utilisé.

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

L'investigateur s'engage à mener l'étude dans le respect de la Déclaration d'Helsinki version 1974, révisée en 1975 et en 1989 (annexe 4), 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 (annexe 3) sur un document en 2 exemplaires. Un exemplaire est destiné au patient et l'autre à l'investigateur. Il s'engage également à remplir le cahier d'observation nécessaire au suivi de l'étude.

L'investigateur radiothérapeute s'engage à remplir les feuillets concernant la radiothérapie.

L'investigateur principal s'engage en outre à :

- Signaler tout évènement indésirable grave ou inattendu survenant en cours d'essai dans les délais décrits au chapitre VII avec le formulaire adéquat (annexe 2).
- Accepter un audit interne ou externe nommé 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;
- Veiller à l'absence d'interférence avec un autre essai dans les mêmes indications;
- Informer le Directeur de l'établissement d'un éventuel surcoût dû à l'étude;
- Respecter la confidentialité des documents qui lui sont fournis.

### **11.7 - Obligations de l'investigateur-coordonnateur**

Le médecin coordonnateur de l'essai est le Dr Isabelle MONNET.

- Il s'assurera auprès des investigateurs de la bonne compréhension du protocole et réunira quand cela sera nécessaire les investigateurs.
- Il recevra toute information importante concernant le déroulement du protocole et sera averti des événements graves ou inattendus.
- Il vérifiera les critères d'inclusions et centralisera les demandes d'inclusions dans l'essai.
- Il rédigera en fin d'essai un rapport détaillé de l'essai et de ses résultats.
- Il Présentera les résultats définitifs en réunion d'investigateurs et éventuellement lors de congrès nationaux ou internationaux.

### **11.8 - Monitoring**

Des visites de monitoring préalablement définies seront réalisées par des attachés de recherche clinique mandatés par le promoteur. L'attaché de recherche clinique vérifiera : le consentement écrit des patients, la conformité des informations recueillies dans les cahiers d'observations avec les dossiers sources des patients et les registres de comptabilisation des médicaments. Une visite de clôture sera réalisée afin de vérifier notamment l'archivage des documents (dossier investigateur).

L'investigateur devra consacrer le temps nécessaire à ces contrôles. Il doit également veiller à ce que l'ARC ait libre accès aux documents source (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, attestation d'assurance, déclaration d'intention, un cahier d'observation type, le feuillet d'information aux patients et de consentement écrit, le feuillet de rapports d'évènements graves ou inattendus, RCP.

Les cahiers d'observations seront disponibles en version informatisée sur ordinateur. Le monitoring sera cependant effectué sur copie papier du cahier d'observation laquelle sera gardée par l'investigateur. Les corrections apportées à la version papier du cahier d'observation seront contresignées par l'investigateur et reportées sur la version informatique.

### **11.9 - Rapport final et publications**

A la fin de l'étude, un rapport sera rédigé par l'investigateur-coordonnateur. 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.

### **11.10 - Procédures d'amendement et d'avenant**

Toute modification substantielle du protocole devra faire l'objet d'un amendement soumis au CPP. La modification ne pourra intervenir qu'après accord de ce Comité. Le coordinateur informera chaque investigateur et leur enverra copie de l'amendement et de la lettre d'intention complémentaire.

### **11.11 - 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.

### **11.12 - Comité d'évaluation**

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

### **11.13 - Calendrier**

L'essai devrait débuter au troisième trimestre 2013. La durée prévisionnelle de l'essai est de 4,5 ans, cette durée inclut la durée de recrutement des patients et la durée de participation à l'essai du dernier patient inclus.

### **11.14 - Arrêt prématuré de l'étude**

Tout arrêt prématuré de l'étude sera justifié par écrit par le Coordonnateur. Cette lettre sera adressée à l'ANSM. Le promoteur récupèrera le matériel et les unités de traitement non utilisés.

## **12 - Références**

1. Schuette W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy. Lung Cancer. 2004; 45 Suppl 2:S253-7.
2. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 1990; 322:494-500.
3. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. JAMA. 1998 Nov 4;280(17):1485-91
4. Tosoni A, Ermani M, Brandes AA. The pathogenesis and treatment of brain metastases: a comprehensive review. Crit Rev Oncol Hematol 2004;52:199-215.
5. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N, Xu W, Sahgal A. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr

6. Langley RE, Stephens RJ, Nankivell M, Pugh C, Moore B, Navani N, Wilson P, Faivre-Finn C, Barton R, Parmar MK, Mulvenna PM; on behalf of the QUARTZ Investigators. Interim Data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: Does Whole Brain Radiotherapy Affect the Survival and Quality of Life of Patients with Brain Metastases from Non-small Cell Lung Cancer? Clin Oncol 2012 Dec 1.
7. Robinet G, Thomas P, Breton JL et al. Results of a phase III Study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non small cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo Cancérologie, Annals of Oncology, 2001, 12,59-67.
8. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008;26:3543-51.
9. Barlesi F, Gervais R, Léna H et al. Pemetrexed and cisplatin as first line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases (BM). a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). Ann Oncol. 2011 Nov; 22(11):2466-70.
10. Bailon O, Chouahnia K, Augier A et al. Upfront association of carboplatin plus pemetrexed in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma. Neuro Oncol. 2012 Apr; 14(4):491-5.
11. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. The Lancet oncology 2010 Jun;11(6):521-9
12. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet. 2009 Oct 24 ; 374 (9699) : 432-40.
13. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung

cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):247-55.

14. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med* 2006; 355:2542-2550.
15. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10;27(8):1227-34
16. Barlesi F, Scherpereel A, Gervais R et al AVAPERL1 (MO22089): Maintenance (mtc) bevacizumab (bev) with or without pemetrexed (pem) in patients (pts) with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC) treated with first-line (1L) bevacisplatin (cis)-pem: Interim safety data. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 7562)
17. Besse B. Phase II study of bevacizumab in combination with 1st-line chemotherapy or 2nd-line erlotinib in non-squamous NSCLC (ns- NSCLC) patients with asymptomatic untreated brain metastases. *ESMO* 2012

**ANNEXE 1: LISTE DES CENTRES PARTICIPANTS.**

<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Centre</b>	<b>Ville</b>
ABDICHE	Samir	CH Robert Boulin	LIBOURNE
ARPIN	Dominique	CH Hospitalier Les Chanaux	MACON
AULIAC	Jean Bernard	CH F. Quesnay	MANTES LA JOLIE
BOTA	Suzanna	Hôpital Charles Nicolle	ROUEN
BERARD	Henri	Hôpital des Armées	TOULON
BIGAY-GAME	Laurence	Hôpital Larrey	TOULOUSE
BLOUET	Aurélien	Centre d'Oncologie et de Radiothérapie du Pays -Basque	BAYONNE
CARPENTIER	Antoine	Hôpital Avicenne	AVICENNES
CHIAPPA	Anne-Marie	CHI Cornouaille	QUIMPER
CHOUABE	Stéphane	CH	CHARLEVILLE MEZIERES
CREQUIT	Jacky	CH	BEAUVAIS
DECROISSETTE	Chantal	CHR Annecy	PRINGY
DEGUIRAL	Philippe	Clinique Mutualiste de L'Estuaire	SAINT NAZAIRE
DELHOUME	Jean-Yves	CH	PERIGUEUX
GERVAIS	Radj	Centre François Baclesse	CAEN
DONZEL RAYNAUD	Christine	CH Victor Dupouy	ARGENTEUIL
FALCHERO	Lionel	CH	VILLEFRANCHE sur SAONE
FOURNEL	Pierre	Institut de Cancérologie de la Loire	ST-PRIEST en JAREZ
FRABOULET	Ghislaine	CH	PONTOISE
GALLOCHER	Olivier	Clinique Pasteur	TOULOUSE
GONZALEZ	Gilles	CH	SENS
GREILLIER	Laurent	Hôpital	MARSEILLE
LAMY	Régine	CH de Bretagne Sud	LORIENT
LE CAER	Hervé	CH	DRAGUIGNAN
LENA	Hervé	Hôpital Pontchailloux	RENNES
LEROY-TERQUEM	Etienne	CHI	MEULAN
LE TREUT	Jacques	CH	AIX en PROVENCE
LE TREUT	Jacques	CHG	SALON en PROVENCE
LOCHER	Chrystèle	CH	MEAUX
LOUTSKI-VETTESE	Sandrine	CH Laennec	CREIL
MADROSZYK	Anne	Institut Paoli-Calmette	MARSEILLE
MONNET	Isabelle	CHI	CRETEIL
OLIVIERO	Gérard	CHR	LONGJUMEAU
PALEIRON	Nicolas	HIA Clermont-Tonnerre	BREST
PEROL	Maurice	Centre Léonard Bérard	LYON
ROBINET	Gilles	CHU	BREST
SCHOTT	Roland	CLCC Paul Strauss	STRASBOURG
THOMAS	Pascal	CHI des Alpes du Sud	GAP
THOUVENY	Franck	Clinique du Pont de Chaume	MONTAUBAN
VERGNENEGRE	Alain	Hôpital du Cluzeau	LIMOGES
VIEILLOT	Sabine	Centre Catalan d'Oncologie	PERPIGNAN



**ANNEXE 2: FORMULAIRE EIG.**

<p><b>DE DECLARATION D'EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE</b>                  A faxer au Département de Pharmacovigilance d'UNICANCER au 01 44 23 55 70</p>
---

**CODE DE LA RECHERCHE : METAL2**

**EUDRACT / ID-RCB N°: 2013-A00657-38**

Déclaration initiale

Déclaration complémentaire n° : |\_|\_|

**IDENTIFICATION DE L'INVESTIGATEUR**

Nom de l'investigateur : .....	
Centre N° :	_ _
Adresse de l'investigateur : .....	

**IDENTIFICATION DU PATIENT**

Initiales du patient :	Nom  _ _	Prénom  _
N° patient :	_ _ _	
Date de naissance (jj-mm-aaaa) :	_ _ - _ _ - _ _ _ _	
Sexe :	Masculin	Féminin
Poids (KG) :  _ _ _	Taille (CM) :  _ _ _	Surface corporelle (M <sup>2</sup> ) :  _ _ _

**EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE (cocher une ou plusieurs cases)**

<input type="checkbox"/> Décès	<input type="checkbox"/> Incapacité permanente ou importante
<input type="checkbox"/> Menace du pronostic vital	<input type="checkbox"/> Malformation congénitale
<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation hospitalisation	<input type="checkbox"/> Médicalement important
Si le patient a été hospitalisé: Date de début de l'hospitalisation:  _ _ - _ _ - _ _ _ _  -Date de fin de l'hospitalisation:  _ _ - _ _ - _ _ _ _  ou <input type="checkbox"/> En cours d'hospitalisation	

**DESCRIPTION DE L'EVENEMENT INDESIRABLE**

➔ Diagnostic: .....	
➔ Date de début de l'événement (jj-mm-aaaa) :	_ _ - _ _ - _ _ _ _
➔ Date de fin de l'événement (jj-mm-aaaa) :	_ _ - _ _ - _ _ _ _       En cours
➔ Commentaires en rapport avec l'événement indésirable (y compris les éventuels examens et/ou résultat de laboratoire) : ..... ..... ..... .....	
➔ Intensité :    Légère (grade 1)            Modérée (grade 2)            Sévère (grade 3) Très sévère (grade 4)            Décès relié à l'évènement (grade 5)	

**RELATION CAUSALE**

Selon l'investigateur :		
➔ L'événement est-il lié au traitement de l'étude ?	Oui	Non
➔ Si l'événement n'est pas lié au traitement de l'étude, cocher une ou plusieurs cases SVP :		
Liaison avec la maladie pour laquelle le patient est inclus dans l'étude		
Liaison avec une maladie concomitante		
Liaison possible avec un ou des traitements concomitants (veuillez documenter la partie traitement concomitant page suivante)		
Liaison directe avec les procédures de l'étude		
Autre cause connue ou suspectée, préciser : .....		

**ACTION SUR LE TRAITEMENT A L'ETUDE :**

Merci de préciser quel(s) traitement(s) est (sont) concerné(s) : 1 : BEVACIZUMAB (AVASTIN®), 2 : PEMEREXED (ALMITA®), 3 : CARBOPLATINE, 4 : CISPLATINE, 5 : RADIOTHERAPIE

Aucune	Prochain cycle différé
Réduction de dose, préciser : 1, 2, 3, 4, 5	Arrêt définitif, préciser : 1, 2, 3, 4, 5
Interruption*, préciser : 1, 2, 3, 4, 5	Non applicable
*Traitement(s) réintroduit(s)?	
Oui : préciser, 1, 2, 3, 4, 5	Date :  _ _ - _ _ - _ _ _ _
Non	Non applicable
*L'évènement a-t-il réapparu après réintroduction du/des traitement(s) ?	
Oui : Date	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Non	Non applicable

**EVOLUTION**

En cours	Aggravation	Décès
Récupération avec séquelles	Date  _ _ - _ _ - _ _ _ _	-Décès
Type de séquelles : .....		
.....		
Récupération sans séquelles	Date  _ _ - _ _ - _ _ _ _	

**ANTECEDENTS MEDICAUX PERTINENTS**

1- .....
2- .....
3- .....

**PRODUITS DE L'ÉTUDE**

Nom du produit	Voie d'administration	N° de cycle	DATES		DOSES et UNITES			
			Date de la première administration	Date de la dernière administration avant apparition de l'évènement	Dose de la dernière administration avant apparition de l'évènement		Dose cumulée	
					Dose	Unité	Dose	Unité
			...../...../.....	...../...../.....				
			...../...../.....	...../...../.....				
			...../...../.....	...../...../.....				
			...../...../.....	...../...../.....				
			...../...../.....	...../...../.....				

**RADIOTHERAPIE ENCEPHALE « IN TOTO » .....** COCHER SI NA...

Nombre de séances réalisées	DATES		DOSES (Gy)	
	Date de la première administration	Date de la dernière administration avant apparition de l'évènement	Dernière dose administrée avant l'EIG	Dose totale depuis la 1 <sup>ère</sup> administration
	...../...../.....	...../...../.....		
	...../...../.....	...../...../.....		
	...../...../.....	...../...../.....		
	...../...../.....	...../...../.....		
	...../...../.....	...../...../.....		

**EN CAS DE DÉCÈS**

➔ Date du décès (jj-mm-aaaa) :

➔ Une autopsie a-t-elle été effectuée ? **NON** **OUI**

➔ Cause du décès : .....

**TRAITEMENTS CONCOMITANTS**

Traitements	Posologie (24h)	Voie Administ.	Indication	Date de début jj / mm/ aa	Date d'arrêt jj / mm/ aa	En cours
				...../...../.....	...../...../.....	
				...../...../.....	...../...../.....	
				...../...../.....	...../...../.....	
				...../...../.....	...../...../.....	
				...../...../.....	...../...../.....	

.....	.....	.....
<b>Nom de l'investigateur</b>	<b>Signature de l'investigateur</b>	<b>Date (jj-mm-aaaa)</b>

**ANNEXE 3: FORMULAIRE INFORMATION ET CONSENTEMENT.****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 oedèmes. 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 bévacicumab (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. 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.

### **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 joint).

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<sup>ème</sup> 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.

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE**

Je, soussigné(e) (Nom et Prénom) : .....  
 Né(e) le : .....  
 Demeurant à : .....  
 accepte de participer à l'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**

auquel le Docteur .....  
 Joignable au numéro suivant .....  
 m'a proposé de participer et dont le Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil est promoteur.

J'ai reçu et compris les informations reportées dans la note d'information ci-jointe, qui m'a été également remise. J'ai été informé(e) du but, de la nature, de la durée, des bénéfices et des risques prévisibles de l'étude et de ce que l'on attend de moi. J'ai eu le temps nécessaire et la possibilité de me renseigner sur cette étude et toutes les questions que j'ai posées ont reçu une réponse claire et précise. Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires.

Il m'a été précisé que je suis libre de refuser de participer à l'étude et que je pourrai retirer mon consentement à tout moment sans conséquence sur mon suivi médical. J'en informerai alors mon médecin traitant qui me proposera un autre traitement.

J'accepte de participer à cet essai dans les conditions précisées ci-dessus. Mon consentement ne décharge pas le Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil et mes médecins de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la « Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 ».

Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles et ne seront consultées que par des personnes mandatées par le Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, les personnes participant à la recherche en collaboration avec mon médecin ou un représentant des Autorités de Santé. Je pourrai à tout moment avoir accès aux données de l'étude et le promoteur me tiendra informé en fin d'étude des résultats globaux de cette Recherche, selon la loi n°2002-303 du 4 mars 2002.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la « Loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 modifiée (et selon les articles 40-5 et 40-4) » s'exerce à tout moment auprès de mon médecin. Je pourrai exercer mon droit de rectification auprès de mon médecin.

J'ai été informé que conformément à la réglementation, cette étude clinique a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France V le 04/06/2013 ainsi que l'autorisation de l'autorité compétente (ANSM) le 10/07/2013.

Je conserverai un exemplaire de la note d'information et de ce formulaire de consentement éclairé signé et daté.

Signature de l'investigateur :	Signature du patient :
Date :	Date :



**ANNEXE 4: DECLARATION HELSINKI.****Déclaration d'Helsinki de l'association médicale mondiale****Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains**

Adoptée par la 18e Assemblée générale, Helsinki, Juin 1964 et amendée par les 29e Assemblée générale,  
Tokyo, Octobre 1975  
35e Assemblée générale, Venise, Octobre 1983  
41e Assemblée générale, Hong Kong, Septembre 1989  
48e Assemblée générale, Somerset West (Afrique du Sud), Octobre 1996  
et la 52e Assemblée générale, Edimbourg, Octobre 2000

**A. INTRODUCTION**

1. La Déclaration d'Helsinki, élaborée par l'Association médicale mondiale, constitue une déclaration de principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Celle-ci comprend également les études réalisées sur des données à caractère personnel ou des échantillons biologiques non anonymes.
2. La mission du médecin est de promouvoir et de préserver la santé de l'être humain. Il exerce ce devoir dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.
3. Le Serment de Genève de l'Association médicale mondiale lie le médecin dans les termes suivants "La santé de mon patient sera mon premier souci" et le Code international d'éthique médicale énonce que "le médecin devra agir uniquement dans l'intérêt de son patient lorsqu'il lui procure des soins qui peuvent avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique ou mentale".
4. Les progrès de la médecine sont fondés sur des recherches qui, n'importe comment, peuvent imposer de recourir à l'expérimentation humaine.
5. Dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.
6. L'objectif essentiel de la recherche médicale sur des sujets humains doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, ainsi que la compréhension des causes et des mécanismes des maladies. Les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, même les plus éprouvées, doivent constamment être remises en question par des recherches portant sur leur efficacité, leur efficacité et leur accessibilité.
7. Dans la recherche médicale comme dans la pratique médicale courante, la mise en œuvre de la plupart des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention expose à des risques et à des contraintes.
8. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui visent à garantir le respect de tous les êtres humains et la protection de leur santé et de leurs droits. Certaines catégories de sujets sont plus vulnérables que d'autres et appellent une protection adaptée. Les besoins spécifiques des sujets défavorisés au plan économique comme au plan médical doivent être identifiés. Une attention particulière doit être portée aux personnes qui ne sont pas en mesure de donner ou de refuser elles-mêmes leur consentement, à celles qui sont susceptibles de donner leur consentement sous la contrainte, à celles qui ne bénéficieront pas personnellement de la recherche et à celles pour lesquelles la recherche est conduite au cours d'un traitement.
9. L'investigateur doit être attentif aux dispositions éthiques, légales et réglementaires

applicables à la recherche sur les sujets humains dans son propre pays ainsi qu'aux règles internationales applicables. Aucune disposition nationale d'ordre éthique, Légal et réglementaire ne doit conduire à affaiblir ou supprimer les mesures protectrices énoncées dans la présente déclaration.

## **B. PRINCIPES FONDAMENTAUX APPLICABLES A TOUTE FORME DE RECHERCHE MEDICALE**

10. Dans la recherche médicale, le devoir du médecin est de protéger la vie, la santé, la dignité et l'intimité de la personne.
11. La recherche médicale sur des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement reconnus. Elle doit se fonder sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique et des autres sources pertinentes d'information ainsi que sur une expérimentation appropriée réalisée en laboratoire et, le cas échéant, sur l'animal.
12. Des précautions particulières doivent entourer les recherches pouvant porter atteinte à l'environnement et le bien-être des animaux utilisés au cours des recherches doit être préservé.
13. La conception et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation sur des sujets humains doivent être clairement définies dans un protocole expérimental. Ce protocole doit être soumis pour examen, commentaires, avis et, le cas échéant, pour approbation, à un comité d'éthique mis en place à cet effet. Ce comité doit être indépendant du promoteur, de l'investigateur ou de toute autre forme d'influence indue, Il doit respecter Les lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches. Il a le droit de suivre le déroulement des études en cours. L'investigateur a l'obligation de fournir au comité des informations sur le déroulement de l'étude portant en particulier sur la survenue d'événements indésirables d'une certaine gravité. L'investigateur doit également communiquer au comité, pour examen, les informations relatives au financement, aux promoteurs, à toute appartenance à une ou des institutions, aux éventuels conflits d'intérêt ainsi qu'aux moyens d'inciter des personnes à participer à une recherche.
14. Le protocole de la recherche doit contenir une déclaration sur les implications éthiques de cette recherche. Il doit préciser que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.
15. Les études sur l'être humain doivent être conduite par des personnes scientifiquement qualifiées et sous le contrôle d'un médecin compétent. La responsabilité à l'égard d'un sujet inclus dans une recherche doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et non au sujet, même consentant.
16. Toute étude doit être précédée d'une évaluation soigneuse du rapport entre d'une part, les risques et les contraintes et d'autre part, les avantages prévisibles pour le sujet ou d'autres personnes. Cela n'empêche pas la participation à des recherches médicales de volontaires sains. Le plan de toutes les études doit être accessible.
17. Un médecin ne doit entreprendre une étude que s'il estime que les risques sont correctement évalués et qu'ils peuvent être contrôlés de manière satisfaisante. Il doit être mis un terme à la recherche si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés ou si des preuves consistantes de résultats positifs et bénéfiques sont apportées.
18. Une étude ne peut être réalisée que si l'importance de l'objectif recherché prévaut sur les contraintes et Les risques encourus par le sujet. C'est particulièrement le cas lorsqu'il s'agit d'un volontaire sain.
19. Une recherche médicale sur des êtres humains n'est légitime que si les populations au sein desquelles elle est menée ont des chances réelles de bénéficier des résultats obtenus.
20. Les sujets se prêtant à des recherches médicales doivent être des volontaires informés des modalités de leur participation au projet de recherche.

21. Le droit du sujet à la protection de son intégrité doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour respecter la vie privée du sujet, la confidentialité des données le concernant et limiter les répercussions de l'étude sur son équilibre physique et psychologique.
22. Lors de toute étude, la personne se prêtant à la recherche doit être informée de manière appropriée des objectifs, méthodes, financement, conflits d'intérêts éventuels, appartenance de l'investigateur à une ou des institutions, bénéfices attendus ainsi que des risques potentiels de l'étude et des contraintes qui pourraient en résulter pour elle. Le sujet doit être informé qu'il a la faculté de ne pas participer à l'étude et qu'il est libre de revenir à tout moment sur son consentement sans crainte de préjudice. Après s'être assuré de la bonne compréhension par le sujet de l'information donnée, le médecin doit obtenir son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Lorsque le consentement ne peut être obtenu sous forme écrite, la procédure de recueil doit être formellement explicitée et reposer sur l'intervention de témoins.
23. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne à un projet de recherche, l'investigateur doit être particulièrement prudent si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou est exposé à donner son consentement sous une forme de contrainte. Il est alors souhaitable que le consentement soit sollicité par un médecin bien informé de l'étude mais n'y prenant pas part et non concerné par la relation sujet-investigateur.
24. Lorsque le Sujet pressenti est juridiquement incapable, physiquement ou mentalement hors d'état de donner son consentement ou lorsqu'il s'agit d'un sujet mineur, l'investigateur doit obtenir le consentement éclairé du représentant légal en conformité avec le droit en vigueur. Ces personnes ne peuvent être incluses dans une étude que si celle-ci est indispensable à l'amélioration de la santé de la population à laquelle elles appartiennent et ne peut être réalisée sur des personnes aptes à donner un consentement.
25. Lorsque le sujet, bien que juridiquement incapable (un mineur par exemple), est cependant en mesure d'exprimer son accord à la participation à l'étude, l'investigateur doit obtenir que cet accord accompagne celui du représentant légal.
26. La recherche sur des personnes dont il est impossible d'obtenir le consentement éclairé, même sous forme de procuration ou d'expression préalable d'un accord, ne doit être conduite que si l'état physique ou mental qui fait obstacle à l'obtention de ce consentement est une des caractéristiques requises des sujets à inclure dans l'étude. Les raisons spécifiques d'inclure des sujets dans une étude en dépit de leur incapacité à donner un consentement éclairé doivent être exposées dans le protocole qui sera soumis au comité pour examen et approbation. Le protocole doit également préciser que le consentement du sujet ou de son représentant légal à maintenir sa participation à l'étude doit être obtenu le plus rapidement possible.
27. Les auteurs et les éditeurs de publications scientifiques ont des obligations d'ordre éthique. Lors de la publication des résultats d'une étude, les investigateurs doivent veiller à l'exactitude des résultats. Les résultats négatifs aussi bien que les résultats positifs doivent être publiés ou rendus accessibles. Le financement, l'appartenance à une ou des institutions et les éventuels conflits d'intérêt doivent être exposés dans les publications. Le compte-rendu d'une étude non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne doit pas être accepté pour publication.

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

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

évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage. Cela n'exclut ni le recours au placebo ni l'absence d'intervention dans les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée.

30. Tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura montré la supériorité.
31. Le médecin doit donner au patient une information complète sur les aspects des soins qui sont liés à des dispositions particulières du protocole de recherche. Le refus d'un patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations que le médecin entretient avec ce patient.
32. Lorsqu'au cours d'un traitement, les méthodes établies de prévention, de diagnostic ou de thérapeutique s'avèrent inexistantes ou insuffisamment efficaces, le médecin, avec le consentement éclairé du patient, doit pouvoir recourir à des méthodes non éprouvées ou nouvelles s'il juge que celles-ci offrent un espoir de sauver la vie, de rétablir la santé ou de soulager les souffrances du malade. Ces mesures doivent, dans toute la mesure du possible, faire l'objet d'une recherche destinée à évaluer leur sécurité et leur efficacité. Toute nouvelle information sera consignée et, le cas échéant, publiée. Les autres recommandations appropriées énoncées dans la présente déclaration s'appliquent.

**ANNEXE 5: EVALUATION DE LA TOXICITE AIGUE DE LA RADIOTHERAPIE (CRITERES RTOG-EORTC)**

Toxicité aigue radiothérapie	GRADE				
	0	1	2	3	4
Poumon	aucune	symptômes modérés toux ou dyspnée à l'effort	toux persistante nécessitant des hypnotiques des anti-tussifs dyspnée lors d'efforts minime mais pas au repos	toux sévère ne répondant pas au traitement dyspnée au repos pneumopathie interstitielle clinique et radiologique oxygène et corticoïdes à la demande	Insuffisance respiratoire oxygène en continu ventilation assistée
Larynx	aucune	enrouement modéré ou intermittent toux minime érythème de la muqueuse	enrouement persistant, mais possibilité de vocalise douleur auriculaire et pharyngée exsudat fibrineux irrégulier œdème modéré des aryténoïdes ne nécessitant pas de traitement toux nécessitant des anti-tussifs	gêne à la parole (voie basse) douleur auriculaire ou pharyngée nécessitant un traitement exsudat fibrineux confluent œdème marqué des aryténoïdes	dyspnée ++ stridor hémoptysie trachéotomie ou intubation
Peau	aucune	follicules, érythème léger ou faible dépilation, desquamation sèche transpiration diminuée	érythème marqué et douloureux suintement irrégulier desquamation, œdème modéré	desquamation suintante irrégulière, non localisée dans un pli, petit œdème	ulcération hémorragie nécrose
Pharynx Œsophage	aucune	dysphagie modérée recours éventuel aux anesthésiques locaux ou antalgiques (non narcotiques) alimentation semi-liquide	dysphagie modérée recours aux narcotiques alimentation liquide ou purée	dysphagie sévère avec perte de poids > 15 % nécessitant une sonde d'alimentation, perfusions, alimentation parentérale	Obstruction complète ulcération perforation fistule
Voies digestives hautes	aucune	anorexie avec amaigrissement <= 5%	anorexie avec amaigrissement <= 15 %, nausées légères gêne abdominale (pas de traitement)	anorexie avec amaigrissement > 15 % ou nécessitant la pose d'une sonde d'alimentation nausées ou vomissements nécessitant des perfusions douleur abdominale sévère	iléus obstruction saignement perforation
Cœur	aucune	asymptomatique mais modification objective de l'ECG ou anomalies péricardiques	modifications ECG symptomatiques signes radiologiques d'insuffisance cardiaque pas de traitement	IVG, douleur angineuse, atteinte péricardique répondant au traitement	IVG, douleur péricardite tachycardies non contrôlées par le ttt

## Hémogramme

GB	> 4,0	3,0 - < 4,0	2,0 - 3,0	1,0 - 2,0	< 1,0
Plaquettes	> 100	75 - < 100	50 - 75	25 - < 50	< 25
Pneutro	>1,9	1,5 - < 1,9	1,0 - < 1,5	0,5 - < 1,0	< 0,5
hémoglobine	>11	9,5 - < 11	7,5 - < 9,5	5,0 - < 7,5	
hématocrite	>32	28 - < 32	< 28	transfusions	

---

*Toute toxicité avec décès est gradée 5*

**ANNEXE 6: EVALUATION DE LA TOXICITE CHRONIQUE DE LA RADIOTHERAPIE (CRITERES RTOG-EORTC)**

	<b>GRADE</b>					
<b>Site</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Poumon	aucune	asymptomatique symptômes minimes (toux sèche)  atteinte radiologique minime	fibrose modérément symptomatique  pneumopathie interstitielle (toux sévère)  fièvre modérée atteinte radiologique irrégulière	fibrose pulmonaire sévère  pneumopathie interstitielle sévère  atteinte radiologique sévère	insuffisance respiratoire  Oxygène  ventilation  assistée	
Os	aucune	asymptomatique réduction densité osseuse	douleur modérée retard croissance densité osseuse réduite	douleur sévère arrêt de croissance sclérose	nécrose fracture spontanée	D E C E
Cerveau	aucune	céphalées minimes léthargie discrète	céphalées modérées léthargie marquée	céphalées sévères dysfonctionnement cérébral	paralysies coma	S  D U
Œsophage	aucune	fibrose modérée difficultés à la déglutition des solides sans douleur	gêne importante alimentation solide déglutition  semi-liquide possible indication de dilatation	fibrose sévère alimentation liquide exclusive  douleur lors de la déglutition dilatation nécessaire	nécrose perforation fistule	I R  R A D
Cœur	aucune	asymptomatique, symptômes minimes onde T négative,  modification ST non continues tachycardie sinusale >110 repos	douleur modérée à l'effort péricardite modérée volume cardiaque normal ondes T anormales modifications ST  QRS bas	douleur sévère  épanchement péricardique  constrictive  élargissement cœur  ECG anormal	tamponnade  IVG péricardite  constrictive	I  A T  I  O N
Larynx	aucune	raucité œdème minime aryténoïdes	œdème modéré des aryténoïdes inflammation du cartilage	œdème sévère inflammation sévère du cartilage	nécrose	
Moelle épineuse	aucune	syndrome de L'Hermite modéré	syndrome de L'Hermite sévère	signes neurologiques au niveau ou  au dessous de la zone traitée	Accident aigu  paralysies coma	

**ANNEXE 7: COTATION DES EFFETS SECONDAIRES SELON L'ECHELLE NCI-CTC VERSION 3.0**

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

TYPE	0	1	2	3	4
<b>HEMATOLOGIQUE</b>					
Hémoglobine	N	10,0 -< N dg/l	8,0 - <10,0 dg/l	6,5 - <8,0 dg/l	< 6,5 dg/l
Leucocytes	N	3000 - <N /mm <sup>3</sup>	2000 - <3000/mm <sup>3</sup>	1000 - <2000/mm <sup>3</sup>	< 1000 / mm <sup>3</sup>
PN neutrophiles	N	1500 - <2000/mm <sup>3</sup>	1000 - <1500/mm <sup>3</sup>	500 - <1000/mm <sup>3</sup>	< 500 / mm <sup>3</sup>
Plaquettes	N	75 000 - < N /mm <sup>3</sup>	50 000 - <75 000/mm <sup>3</sup>	10 000 - <50 000/mm <sup>3</sup>	< 10 000 / mm <sup>3</sup>
Lymphocytes	N	1000 - < N /mm <sup>3</sup>	500 - < 1000 / mm <sup>3</sup>	< 500 / mm <sup>3</sup>	
Hémolyse	aucune	uniquement test biologique positif	diminution du taux d'hémoglobine de 2g sans transfusion	transfusion et/ou traitement médicamenteux (stéroïdes par ex...)	mise en jeu du pronostic vital lié à l'hémolyse (insuffisance rénale, hypotension...)
Moelle osseuse	cellularité normale pour l'âge	hypocellularité (diminution de 25%)	hypocellularité (diminution de 25 à 50%)	hypocellularité sévère (diminution de 50 à 75%)	aplasie > 6 semaines pour retrouver une cellularité normale
<b>HEMORRAGIQUE</b> <i> dans les 2 cas, précisez le site : hématomèse, épistaxis, hémoptysie</i>					
Hémorragie / saignement avec grade 3/4 de thrombopénie	aucune	modérée sans transfusion		nécessitant une transfusion	saignement catastrophique nécessitant une intervention non sélective
Hémorragie / saignement sans grade 3/4 de thrombopénie	aucune	modérée sans transfusion		nécessitant une transfusion	saignement catastrophique nécessitant une intervention non sélective
<b>INFECTION</b>					
Neutropénie fébrile	aucune	aucune	aucune	présente	Mettant en jeu le pronostic vital
Infection sur cathéter	aucune	modérée sans nécessité de traitement	infection locale modérée, nécessitant un traitement oral ou local	infection systémique sévère, nécessitant un traitement antibiotique ou antifongique IV, ou hospitalisation	mettant en jeu le pronostic vital (choc septique)



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

TYPE	0	1	2	3	4
<b>REACTIONS ALLERGIQUES</b>					
Allergie, hypersensibilité immédiate		aucune	éruption transitoire, fièvre médicamenteuse < 38°C	urticaire, fièvre médicamenteuse > 38°C et/ou bronchospasme symptomatique	bronchospasme nécessitant un traitement parentéral avec ou sans urticaire, œdème ou angio-œdème
Réaction auto-immune	aucune	test biologique positif, patient asymptomatique	réaction auto-immune sur un organe non essentiel (thyroïde par exemple), pas de traitement immuno-suppresseurs	réaction auto-immune sur un organe majeur nécessitant un traitement immuno-suppresseur	réaction auto-immune avec atteinte organique progressive et irréversible, administration de fortes doses d'immuno-suppresseurs
Vascularite	aucune	modérée	symptomatique nécessitant un traitement	nécessité d'une corticothérapie	ischémie ou amputation

#### AUDITIVE

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

#### SYMPTOMES GENERAUX

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

#### RENALE

Créatinine	Normal	> N x 1,5	> N x 1,5 à 3	> N x 3 à 6	> N x 6
Protéinurie	< 0,15 g/j	+ ou 0,15 à 1 g/j	++ ou +++ 1 à 3 g/j	++++ ou > 3,5 g/j	syndrome néphrotique
Insuffisance rénale	aucun	-	-	dialyse et réversible	dialyse et irréversible
TYPE	0	1	2	3	4

## CARDIO-VASCULAIRE

Bradycardies, troubles de conduction	aucune	asymptomatique	symptomatique mais pas de traitement	symptomatique nécessitant un traitement	mettant en jeu le pronostic vital (hypotension, syncope, choc...)
Tachycardies (sinusales, nodales, AC par FA, ventriculaires..)	aucune	asymptomatique	symptomatique mais pas de traitement	symptomatique nécessitant un traitement	mettant en jeu le pronostic vital (hypotension, syncope, choc...)

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

## CARDIO-VASCULAIRE

Bradycardies, troubles de conduction	aucune	asymptomatique	symptomatique mais pas de traitement	symptomatique nécessitant un traitement	mettant en jeu le pronostic vital (hypotension, syncope, choc...)
Tachycardies (sinusales, nodales, AC par FA, ventriculaires..)	aucune	asymptomatique	symptomatique mais pas de traitement	symptomatique nécessitant un traitement	mettant en jeu le pronostic vital (hypotension, syncope, choc...)

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

## DERMATOLOGIQUE

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

TYPE	0	1	2	3	4
------	---	---	---	---	---

### HEPATIQUE

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

### NEUROLOGIQUE

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

### DOULEUR

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

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

## **ANNEXE 8: CLASSIFICATION TNM DU CANCER BRONCHIQUE.**

### **CLASSIFICATION TNM DES CANCERS BRONCHIQUES CLASSIFICATION TNM 2009 (7EME EDITION)**

#### **T – Tumeur primitive**

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

T0 : Pas d'évidence de tumeur primitive

Tis : Carcinome in situ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **N – Ganglions lymphatiques régionaux**



NX : les ganglions ne peuvent pas être évalués

N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale

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

N2 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou souscarinaux

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

### **M – Métastase à distance**

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

M0 : absence de métastase à distance

M1 : métastase à distance

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

M1b : métastase à distance

Classification par stades

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

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

**Critères de performance de l'ECOG**

---

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

---

**ANNEXE 10: CLASSIFICATION FONCTIONNELLE SELON LE STATUT NEUROLOGIQUE.**

**CLASSIFICATION FONCTIONNELLE SELON LE STATUT NEUROLOGIQUE**

(Selon ORDER et al, Radiology, 1968;91:149-53)

**GROUPE I :**

Patient ambulatoire, l'activité physique et intellectuelle est normale. Le patient est capable de travailler et les signes neurologiques sont mineurs ou absents.

**GROUPE II :**

Le patient est ambulatoire, capable de rester chez lui mais incapable de travailler. Une aide occasionnelle est nécessaires, et les signes neurologiques sont présents mais ne sont pas invalidants.

**GROUPE III :**

Patient présentant un déficit neurologique majeur et nécessitant une hospitalisation ou des soins médicaux réguliers.

**GROUPE IV :**

Patient nécessitant une hospitalisation, soins médicaux constants, confiné au lit. Les signes neurologiques sont présents et majeurs (incluant le coma).

## ANNEXE 11: EVALUATION DE LA REPONSE TUMORALE SELON LES CRITERES RECIST 1.1.

### a. Définitions

Initialement, les lésions tumorales sont séparées en :

- Lésion mesurable qui peut être précisément mesurée dans au moins une dimension et dont le plus grand diamètre doit être au moins égal à 20 mm avec des techniques d'imagerie conventionnelle ou à 10 mm avec un scanner spiralé ou avec un examen clinique. Pour pouvoir être considéré comme pathologique et mesurable, un ganglion doit mesurer 15 mm dans son plus petit diamètre par un examen avec un scanner spiralé.

- Lésion non mesurable dont le plus grand diamètre est inférieur à 20 mm avec des techniques d'imagerie conventionnelle ou à 10 mm avec un scanner spiralé, ou lésion réellement non mesurable.

Le terme " mesurable " est préféré à celui d'" évaluable ", qui n'est pas recommandé et qui ne doit pas être utilisé en raison de son manque de précision. Toutes les mesures doivent être faites en système métrique avec l'aide d'une règle ou d'un compas. L'évaluation tumorale initiale doit être faite aussi près que possible du début du traitement et jamais plus de 4 semaines avant. Les lésions considérées comme réellement non mesurables avec les moyens conventionnels actuels sont les atteintes des méninges, les ascites, les épanchements pleuraux/péritonéaux/péricardiques, les lymphangites pulmonaires ou de la peau, les masses abdominales non confirmées par les examens d'imagerie et l'aspect inflammatoire du cancer du sein.

Il est à noter que les lésions osseuses, les lésions kystiques et les lésions traitées au préalable par une thérapie locale nécessitent certains commentaires :

- Lésions osseuses : Les examens de TEP-scan et de scintigraphie osseuse ne sont pas considérés comme des techniques adéquates de mesure. Cependant, ces techniques peuvent être utilisées pour confirmer l'apparition ou la disparition des lésions osseuses. Les atteintes lytiques avec envahissement des tissus mous et mesurées par TDM ou IRM sont considérées comme mesurables.
- Lésions kystiques : Les lésions métastatiques enkystées peuvent être considérées comme mesurables si elles remplissent les critères de mesurabilité décrits ci-dessus. Cependant, si des lésions non kystiques sont présentes chez le même patient, ces dernières doivent être préférées aux lésions kystiques.
- Lésions avec un traitement local préalable : Les lésions situées dans une zone préalablement irradiée, ou dans une zone qui a été soumise à toute autre thérapie locorégionale sont considérées comme non mesurables sauf si une progression a été démontrée dans la lésion. Les protocoles d'études doivent définir les conditions dans lesquelles de telles lésions peuvent être considérées comme mesurables.

### b. Critères de réponse

Dans un premier temps, nous définirons les critères utilisés pour déterminer objectivement la réponse tumorale sur les lésions cibles; ceux-ci ont été adaptés du manuel original de l’OMS, en tenant compte seulement des mesures des plus grands diamètres de chaque lésion cible. On distingue successivement:

- la réponse complète: disparition de toutes les lésions cibles. Tout ganglion pathologique (qu’il ait été défini comme lésion cible ou non) doit avoir son plus petit axe < 10 mm.

- la réponse partielle: diminution d’au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres

- la progression tumorale: augmentation d’au moins 20 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres, rapportée depuis le début du traitement, ou apparition de une ou de plusieurs nouvelles lésions

- la stabilité tumorale: diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle et/ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres depuis le début du traitement.

Dans un second temps, nous définirons les critères utilisés pour déterminer objectivement la réponse tumorale sur les autres lésions. On distingue :

la réponse complète : disparition de toutes les autres lésions et normalisation des marqueurs tumoraux ;

la réponse incomplète/stabilité tumorale : persistance de une ou de plusieurs autres lésions et/ou persistance de la valeur du marqueur tumoral au-dessus des valeurs normales ;

la progression tumorale : apparition d’une ou de plusieurs nouvelles lésions et/ou progression franche des autres lésions existantes (une progression tumorale franche exclusivement sur les autres lésions est exceptionnelle. L’avis du médecin responsable du patient doit donc prévaloir dans ces circonstances et la progression tumorale doit être ultérieurement confirmée par un panel d’experts).

La meilleure réponse globale se définit comme la meilleure réponse tumorale rapportée depuis le début du traitement jusqu’à progression/récidive/rechute de la maladie (en prenant pour référence, pour définir une progression tumorale, la plus petite mesure rapportée depuis le début du traitement). Seules les réponses décrites et confirmées après au moins 4 semaines seront prises en compte pour définir la meilleure réponse globale (voir infra). Le tableau donne toutes les possibilités de réponse globale en tenant compte de toutes les combinaisons possibles de réponses tumorales sur les lésions cibles et les autres lésions.

**Tableau : Réponse tumorale globale (incluant toutes les combinaisons possibles de réponses tumorales sur les " lésions cibles " et les "autres lésions ")**

Lésions cibles	Autres lésions	Nouvelles lésions	Réponses globales
RC	RC	Non	RC
RC	Réponse incomplète/ST	Non	RP
RP	Non-P	Non	RP
ST	Non-P	Non	ST
P	Toute réponse	Oui ou non	P
Toute réponse	P	Oui ou non	P
Toute réponse	Toute réponse	Oui	P

RC=Réponse complète; RP=Réponse partielle; ST=stabilité tumorale; Non-P=non progression; P=progression tumorale

**ANNEXE 12: QUESTIONNAIRE EUROQOL (EQ)-5D + MOCA**

EUROQOL (EQ) - 5D

Questionnaire

Nom : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

Établissement : \_\_\_\_\_

À l'admission     Au congé/transfert

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

Mobilité

Diriez-vous que vous :

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

Soins autonomes

Diriez-vous que vous :

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

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

Tous les usagers doivent cocher la 3<sup>e</sup> case

Diriez-vous que vous :

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

Douleurs / Malaises

Diriez-vous que vous :

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

Inquiétude / Dépression

Diriez-vous que vous :

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

Meilleur état de  
santé imaginable

## EUROQOL (EQ) - 5D

### Questionnaire

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

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

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

Votre propre  
état de santé  
aujourd'hui

100 (parfaite santé)

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

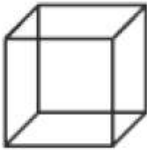
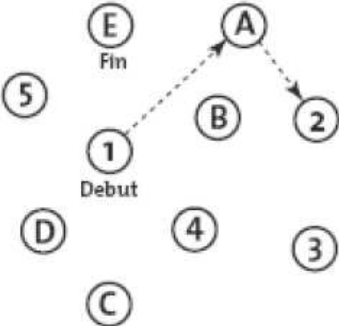
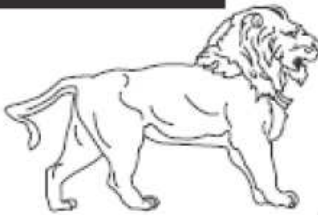
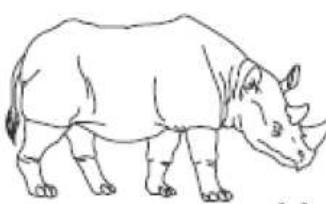
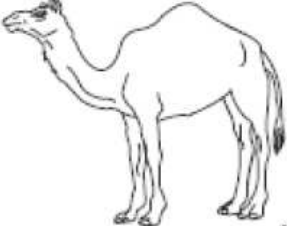
Pire état de santé  
imaginable



**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)  
FRANÇAIS**

Date de naissance :  
Scolarité :  
Sexe :

NOM :  
DATE :

<b>VISUOSPATIAL / EXECUTIF</b>				Copier le cube.		Dessiner HORLOGE (onze heure dix) (3 points)		POINTS	
		[ ]		[ ]		[ ] [ ] [ ]		___/5	
<b>DENOMINATION</b>								___/3	
<b>MEMOIRE</b>		Lire la liste de mots, le patient doit repeter. Faire 2 essais. Faire un rappel 5 min. apres.		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Pas de point
		1 <sup>er</sup> essai							
		2 <sup>ème</sup> essai							
<b>ATTENTION</b>		Lire la serie de chiffres (1 chiffre/ sec.).		Le patient doit la repeter. [ ] 2 1 8 5 4		Le patient doit la repeter a l'envers. [ ] 7 4 2		___/2	
Lire la serie de lettres. Le patient doit taper de la main a chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs		[ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB						___/1	
Soustraire serie de 7 a partir de 100.		[ ] 93	[ ] 86	[ ] 79	[ ] 72	[ ] 65	___/3		
		4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt							
<b>LANGAGE</b>		Repeter : Le colibri a depose ses œufs sur le sable . [ ] L'argument de l'avocat les a convaincus. [ ]						___/2	
Fluidite de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 mn.		[ ] _____ (N ≥ 11 mots)						___/1	
<b>ABSTRACTION</b>		Similitude entre e.g. banane - orange = fruit [ ] train - bicyclette [ ] montre - regle						___/2	
<b>RAPPEL</b>		Doit se souvenir des mots SANS INDICES		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Points pour rappel SANS INDICES seulement
		[ ]							
Optionnel		Indice de categorie							
		Indice choix multiples							
<b>ORIENTATION</b>		[ ] Date	[ ] Mois	[ ] Année	[ ] Jour	[ ] Endroit	[ ] Ville	___/6	
©Z. Nasreddine MD Version 07 novembre 2004		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL		___/30	
						Ajouter 1 point si edu ≤ 12 ans			